Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. A. Kühn

---

# KLINISCH - EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN RENALEN MAGNESIUM - TRANSPORT BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Arnold Röckel

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. A. Kühn

---

# KLINISCH - EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN RENALEN MAGNESIUM - TRANSPORT BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Arnold Röckel

Würzburg 1970

Referent : Universitäts - Dozent Dr. med. A. Heidland

Korreferent: Professor Dr. med. H. A. Kühn

Tag der Promotion :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung | 1 |
| II. | Methodik | 5 |
| III. | Plasma-Magnesium und Magnesium-Clearance beim nierengesunden Organismus | 12 |
| IV. | Magnesium-Clearance bei veränderter proximaler und/oder distaler Flüssigkeits-/Elektrolytbearbeitung | 18 |
| V. | Magnesium-Transport nach Beladung mit mono- und bivalenten Kationen | 28 |
| VI. | Bedeutung des Harn-pH für die renale Magnesium-Bearbeitung | 33 |
| VII. | Beeinflussung des Magnesium-Transportes durch Parathormon | 38 |
| VIII. | Zusammenfassung der klinisch-experimentellen Untersuchungen | 41 |
| IX. | Renaler Magnesium-Transport bei internen Erkrankungen | 43 |
| | 1. Magnesium-Bearbeitung bei essentieller und reno-vaskulärer Hypertonie | 43 |
| | 2. Magnesium-Transport bei Pyelonephritis | 49 |
| | 3. Magnesium-Transport bei Glomerulonephritis | 54 |
| | 4. Magnesium-Transport bei terminaler Niereninsuffizienz | 60 |
| X. | Zusammenfassung | 73 |
| XI. | Literatur | 78 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0060

## 1.0 Einleitung

Störungen des Magnesium-Haushaltes gewinnen in der Klinik zunehmendes Interesse. Hypermagnesiaemien wurden bei akuter und chronischer Uraemie (6, 15, 44, 67, 79, 100, 102, 116, 118, 130), Acidose (83, 95) und Nebenniereninsuffizienz (16, 135) nachgewiesen.
Die klinische Symptomatik ist - in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel - durch allgemeine Muskelschwäche, verzögerte Erregungsleitung peripherer und zentraler Neurone, Aufhebung tiefer Sehnenreflexe, Somnolenz sowie typische EKG-Veränderungen (hohe, spitze T-Zacken, atrioventrikuläre und intraventrikuläre Reizleitungsstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls) gekennzeichnet (81, 100, 125).

Hypomagnesiaemien wurden bei chronischem Alkoholismus (33, 116, 120), Pankreatitis (31, 63), gastro-intestinalen Störungen (34, 48, 52), Hypercortizismus (82, 93), in der polyurischen Phase nach akutem Nierenversagen (84, 130), sowie nach Diuretika-Medikation (43) beschrieben.
Als Folge des Magnesium-Defizits können sich neuromuskuläre Übererregbarkeit, Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen, Digitalisüberempfindlichkeit (77, 81) und tubuläre Nierenschädigungen (97, 138) manifestieren.

Die Ursache dieser Störungen ist darin zu suchen, daß zahlreiche enzymatische Reaktionen an die Gegenwart von Magnesium gebunden sind. Hierzu zählen u. a. alle ATP-abhängigen energetischen Vorgänge (141) sowie die Reaktionen, die durch Phosphat-übertragende Enzyme (111, 128), alkalische Phosphatase (53), Hexokinase (43), Fructokinase (61), Pyruvatkinase (71) und Glutar-Oxalessigsäure-Transaminase (52) katalysiert werden.

Für die Regulation des Magnesium-Plasma-Spiegels kommt der Niere zentrale Bedeutung zu. Dennoch bestehen über die renale Transportkinetik von Magnesium bislang nur lückenhafte und zum Teil widerspruchsvolle Vorstellungen.
Tierexperimentelle Untersuchungen haben nach Flüssigkeits- und NaCl- Beladung (62, 86, 98, 115) ein mit Natrium gemeinsames Transportsystem wahrscheinlich gemacht. Für Teilsegmente des Nephrons sind jedoch unabhängige Reabsorptionsvorgänge zu fordern, da z. B. die Salidiuretika Acetazolamid (4, 42) und Triamteren (45) die Natrium- und Magnesium-Ausscheidung in divergenter Weise beeinflussen. Nach Stop-flow-Untersuchungen(38, 139), sowie vereinzelten klinischen Beobachtungen (129) soll Magnesium sezerniert werden.
Die Bedeutung des Harn-pH, das für die Kalium-Exkretion ein mitbestimmender Faktor ist (Berliner-Effekt), wurde für Magnesium bislang nicht vollständig aufgeklärt. Zwar bewirkt eine Harnacidifizierung eine beschleunigte Magnesium-Exkretion (66, 105, 140), eine Harnalkalisierung mit Natrium-Bikarbonat hatte jedoch sowohl Abnahmen als auch Zunahmen zur Folge (85). Möglicherweise wird letzterer Effekt durch die Natrium-Beladung ausgelöst, die eine Magnesium-Konservierung bei alkalischem Harn überspielt.

Widersprüchliche Vorstellungen bestehen ebenfalls über den Einfluß hormoneller Faktoren. Parathormon soll nach DURLACH (1960) und AGNA (1958) eine beschleunigte, nach SHELP (1966) und ROBERTS (1954) eine verzögerte Magnesium-Ausscheidung bewirken. In ähnlicher Weise werden Mineralocorticoiden sowohl exkretionsfördernde, wie -hemmende Effekte (51, 65, 68, 73, 76, 87, 88, 92, 107, 132) zugeschrieben.

Die Vielzahl widersprüchlicher Befunde ist insbesondere auf methodische Schwierigkeiten der Magnesium-Analyse zurückzuführen; so erwiesen sich Titangelb-, Tropaeolin-OO-, Eriochromschwarz T-, 8-Hydroxy-5-chinolinsulfat-Methode, sowie die enzymatische Mg-Analyse nach BAUM und CZOK (1959) als teilweise schwer repro-

duzierbar (12, 36, 74, 108, 122). Mit Entwicklung der Atomabsorptionsspektrometrie (131) steht nunmehr eine exakte und leicht durchführbare Methode zur Verfügung, die selbst die Bestimmung niedrigster Konzentrationen erlaubt.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zum Ziel, mittels Clearance-Verfahren durch akute Beeinflussung proximaler sowie distaler Flüssigkeits-/Elektrolytreabsorption Aussagen über Lokalisation und Mechanismus der tubulären Magnesium-Bearbeitung zu treffen. Insbesondere sollte die Frage einer eventuellen funktionellen Koppelung mit der Natrium-Rückgewinnung in den verschiedenen Nephronabschnitten geprüft werden.

Basierend auf diesen experimentellen Befunden sollte im Rahmen klinischer Studien die Frage eventueller krankheitsspezifischer Besonderheiten des Magnesium-Transportes bei Hypertonie, Glomerulonephritis, Pyelonephritis sowie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz geprüft werden.

Im einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet :

I. Renale Clearance und Plasma-Konzentration des freien und gebundenen Magnesium beim nierengesunden Organismus.

II. Magnesium-Clearance bei veränderter proximaler und / oder distaler Flüssigkeits-/Elektrolytbearbeitung :

1. Osmotische Diurese (Mannit, 15 %ig)
2. Salidiurese (Furosemid, Etacrynsäure)
3. Wasserdiurese (NaCl-Lösung, 0.45%ig)
4. Antidiurese (Adiuretin)

III. Magnesium-Clearance nach Natrium-, Calcium- und Magnesium-Beladung.

IV. Bedeutung des Harn-pH für die renale Magnesium-Bearbeitung.

1. System- und Harnalkalisierung (Trometamol)
2. Isolierte Harnalkalisierung (Acetazolamid, Amilorid-HCl)

V. Beeinflussung des Magnesium-Transportes durch Parathormon.

VI. Renaler Magnesium-Transport bei internen Erkrankungen.

1. Essentielle und reno-vaskuläre Hypertonie
2. Pyelonephritis (normotone und hypertone Verlaufsform)
3. Glomerulonephritis (normotone und hypertone Verlaufsform sowie nephrotisches Syndrom)
4. Terminale Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min) bei Patienten mit Pyelo- und Glomerulonephritis.

2.0 Methodik

2.10 Patientengut und Untersuchungsgang

2.11 Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen von Routine-Clearance-Untersuchungen an 54 nierengesunden Personen und 180 Patienten mit entzündlicher bzw. vaskulär bedingter Nierenerkrankung. Insgesamt wurden 234 Clearances an 107 Frauen und 127 Männern durchgeführt. Das Glomerulumfiltrat lag im Bereich zwischen 2.0 und 166.0 ml/min, das Alter zwischen 15 und 70 Jahren.

2.12. Nach vorausgegangener Hydrierung mit 800 - 1000 ml ungesüßtem Tee und Injektion von 30 ml 10 %igem Inulin [+] 3 ml 20 %igem PAH [++] wurden bei konstantem Inulin-PAH-NaCl- Dauertropf (Infusionsgeschwindigkeit 3-4 ml/min) Glomerulumfiltrat (GFR, C In), Diurese (V), Harn-pH sowie die Clearances von Natrium, Magnesium und p-Aminohippursäure (C Na, C Mg, C PAH) bestimmt. Die Clearances wurden jeweils aus dem Mittelwert dreier Einzelperioden von je 15 - 20 min Dauer errechnet.

2.20 Normwerte der renalen Clearance und Plasma-Konzentration von Magnesium.
An 54 nierengesunden Probanden wurde der Plasma-Magnesium-Spiegel und die Magnesium-Clearance bestimmt. An 20 Patienten erfolgte zudem die Ermittlung der Proteinbindung von Magnesium mittels Gleichgewichtsdialyse nach SCHOLTAN.

2.30 Experimentelle Untersuchungen zur renalen Magnesium-Bearbeitung.
Methodisch gingen wir so vor, daß jeweils nach drei Kontroll-

---

+ Inulinum purissimum, Deutsche Laevosan-Gesellschaft, Mannheim

++ Nephrotest, Casell-Riedel Pharma GmbH, Frankfurt /M.

perioden die Pharmaka bzw. Elektrolytlösungen verabreicht und ihr Effekt innerhalb von drei weiteren Perioden gleicher Zeitdauer geprüft wurde.

2.31 Diureseänderung

a. 16 Patienten erhielten 500 ml 15 %ige Mannit-Lösung bei einer Infusionsdauer von 50 min (Tropfgeschwindigkeit : 10 ml/min).

b. 15 Kranke erhielten 20 mg Furosemid [+] als punktförmige Injektion, weitere 10 Patienten 50 mg Etacrynsäure [++] über einen Zeitraum von 10-15 min intravenös.

c. 16 Patienten wurde - in Abhängigkeit vom Diuresezuwachs - je 500-1000 ml 0.45 %ige NaCl-Lösung über einen Zeitraum von 50 min infundiert.

d. 10 normotone Probanden erhielten eine Einmalinjektion von 5 I.E. Adiuretin i.m.

2.32 Mono- und bivalente Kationenbeladung

a. 10 Kranke erhielten 1500 ml 0.9 %ige NaCl-Lösung infundiert.

b. 20 normotone Patienten wurde innerhalb von 50 min 500 ml 2.5 %ige NaCl-Lösung infundiert.

c. 10 Kranke erhielten unter laufender Blutdruck- und Pulskontrolle innerhalb von 10-20 min 179 mg $Mg^{++}$ in Form von 10 ml 10 %iger Magnesium-Thiosulfat-[+++] Lösung intravenös.

d. 10 Probanden wurde je 10 ml 20 %ige Calciumglucolactobionat-Lösung (180 mg $Ca^{++}$) [++++] über

---

\+ Lasix [R] Farbwerke Hoechst Frankfurt/M.

++ Hydromedin [R] Sharp und Dohme, GmbH München, Tochtergesellschaft der Merck u. Co., Inc., Rahway. N. J. (USA)

+++ Magnosulf [R] Nordmark-Werke GmbH Hamburg

++++ Calcium-Sandoz [R] Sandoz AG Nürnberg

10-20 min unter Blutdruck- und Pulskontrolle injiziert.

2.33 Harnalkalisierung

a. 10 Patienten erhielten je 20 g Trometamol (Trispuffer) in 300 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung infundiert (Infusionszeit : 40 - 60 min). Während der Untersuchung wurde das Verhalten der Atmung fortlaufend kontrolliert.

b. 8 Kranken wurde je 20 mg Amilorid-HCl[+] oral verabfolgt. Die Wirkung wurde nach einer Wartezeit von 2 Stunden kontrolliert.

c. 10 Patienten wurde je 500 mg Acetazolamid[++] innerhalb von 5 min i.v. injiziert. Die Nachperioden erfolgten nach einer Wartezeit von 20 min.

2.34 Hormonelle Beeinflussung

9 Patienten erhielten je 100 E Parathormon[+++] innerhalb von 10-15 min i.v. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten nach einer Wartezeit von 10 min.

2.40 Magnesium-Transport bei internen Grundkrankheiten

2.41 Hypertonie

An 15 Patienten mit essentiellem, 26 mit renalisiertem essentiellemund 6 Kranken mit reno-vaskulärem Hochdruck wurden Plasma-Spiegel und basale Clearance von Magnesium und Natrium ermittelt und einer korrelativen Betrachtung unterzogen.

2.42 Pyelonephritis

Die entsprechenden Untersuchungen am Patientengut

---

\+ Sharp und Dohme, GmbH München, Tochtergesellschaft der Merck u. Co., Inc, Rahway, N.J. (USA)

++ Diamox[R], Lederle-Arzneimittel, Abteilung der Cyanamid GmbH, München

+++ PARA-THORMONE, P-20, Lilly GmbH, Giessen

der Pyelonephritis stützten sich auf 25 normotone und 13 hypertone Probanden.

2.43 Glomerulonephritis

Das Patientengut der Glomerulonephritis gliederte sich in 22 normotone, 7 hypertone Kranke, sowie 22 Glomerulonephritiden mit nephrotischem Einschlag. Hiervon standen 6 Patienten unter fortgesetzter Corticosteroid-Therapie.

2.44 Terminale Niereninsuffizienz

Eine terminale Niereninsuffizienz wurde bei einer Filtratreduktion unter 20 ml/min angenommen. Zur Untersuchung gelangten 23 Pyelonephritis- und 22 Glomerulonephritis-Patienten.
In Anbetracht der geringen Fallzahl wurde in diesem Kollektiv auf Untergruppierung in normotone und hypertone bzw. nephrotische Verlaufsform verzichtet.

2.50 Chemische Analysen

2.51 Die chemischen Analysen erfolgten für Inulin nach ROE und Mitarb. (1949), für PAH nach BRATTON und MARSHALL (1939)in der von CZOK und Mitarb. (1952) angegebenen Modifikation. Natrium wurde mittels Flammenphotometer (EPPENDORF) bestimmt. Das in Einzelfällen mitbestimmte Calcium wurde komplexometrisch bei gleichzeitiger Oxalatfällung ermittelt. Die Harn-pH-Messungen erfolgten elektrometrisch mit Glaselektrode (pH-Gerät der Fa. PUSL, München). Zudem erfolgten Bestimmungen der Gefrierpunktserniedrigung mittels Osmometer der Fa. SCHULZE Heppenheim.

2.52 Zur Bestimmung der Magnesium-Konzentration in Urin und Plasma benutzten wir das Atomabsorptionsspektrometer

(AAS Typ ZEISS). Die gemessenen Extinktionen lagen in einem Bereich von 0.1 - 0.35.

Eichkurve : Die Magnesium-Standard-Lösung (Titrisol, Merck) wurde auf Konzentrationen zwischen 4 und 16 µg/ml verdünnt. Bei einer Harn- bzw. Plasmaverdünnung von 1 : 25 entsprechen diese Konzentrationen Werten zwischen 1 und 4 mg/100 ml. Neben dem Leerwert (0,78 % EDTA) waren für den gesamten Arbeitsbereich 6 Standardkonzentrationen erforderlich (E : 60 - 320). Der Leerwert wurde auf E = O eingeregelt. Langzeitiger Drift des Eichwertes wurde durch Nachregeln der Brenngasmenge und anschließender Blindwertkontrolle korrigiert.

Brenngase und Brenner : Hohe Empfindlichkeit und Linearität der Eichkurve konnten in der Acetylen-Luft-Flamme am Acetylenbrenner erzielt werden. Die Flamme wurde gelb und leuchtend eingestellt. Dies wurde mit etwa 45-55 Skalenteilen $C_2H_2$ bei maximalem Luftdurchfluß erreicht.

Monochromator und Spaltbreite : Die Bestimmung erfolgte mittels Hohlkathodenlampe. Die 2852-Å-Mg-Linie wurde bei einer Bandbreite von 1.0 mm mit Hilfe des Monochromators M 4 Q III isoliert. Als günstigste Spaltbreite erwies sich 0.1 µ . Da mit zunehmendem Lampenstrom die Empfindlichkeit der Messanordnung stark abnimmt, arbeiteten wir bei einem Betriebsstrom von 6 mA.

Analysen : 0.2 ml der zu bestimmenden Urin- bzw. Plasmaproben wurden mit 4.8 ml EDTA verdünnt und sofort analysiert. Bei Extinktionen, die außerhalb des angegebenen Bereichs lagen, verdünnten wir 1 : 12.5 bzw. 1 : 50.

Reproduzierbarkeit : Bei 10 aufeinanderfolgenden Analysen der gleichen Harn- bzw. Plasmaprobe ergab sich für die Harnprobe ein Mittelwert von 0.35 mval/l bei einer Streuung $s_x$ = 0.021. In der Plasmaprobe wurde eine mittlere Mag-

nesium-Konzentration von 1.45 $\pm$ 0.046 mval/l gemessen. Die maximale Abweichung der Meßwerte vom Mittelwert betrug 5 %.

2.53 Die Eiweißbindung von Magnesium wurde mittels Gleichgewichtsdialyse bestimmt. Wir bedienten uns der von SCHOLTAN (1964) entwickelten Dialysierkammer, deren Vorteil in einer relativ großen Dialysierfläche bei kleinem Auffüllvolumen (2 ml Plasma) besteht. Als Gleichgewichtslösung wurde 0.2 mol Trometamol-Lösung mit einem pH von 7.4 verwandt. Die Dialysen erfolgten mit einer Spezialcellophanmembran Pd 600 der Firma G. NEBUS KG, Wiesbaden. Sie wurden bei einer Außentemperatur von 37° C vorgenommen und erstreckten sich über 14-16 Stunden.

Mittelwert, Standardabweichung, Stichprobenfehler:

Zur Berechnung dieser Parameter wurden folgende mathematischen Formeln angewandt:

Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{X}$) :

$$\bar{X} = \frac{S\,(x)}{n}$$

Standardabweichung ( $S_x$ ) :

$$S_x = \sqrt{\frac{x^2 - \left(\frac{x}{n}\right)^2}{n - 1}}$$

Stichprobenfehler ( $S_{\bar{x}}$ ) :

$$S_{\bar{x}} = \frac{S_x}{\sqrt{n}}$$

Signifikanzberechnung:

Die Prüfung von Paardifferenzen erfolgte nach dem t-Test. Zum Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte errechnete sich t nach folgender Formel :

$$t = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sqrt{\frac{n}{S_{x_1}^2 + S_{x_2}^2}}$$

Zum Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen dienten die Gleichungen:

I. $$S^2 = \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) \frac{(n_1 - 1)\,S_{x_1}^2 + (n_2 - 1)\,S_{x_2}^2}{(n_1 + n_2) - 2}$$

II. $$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$$

III. $$t = \frac{D}{S}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit P bzw. 2 P wurde nach der Student-Verteilung (t-Verteilung) ermittelt.

## 3.0 Ergebnisse und Diskussion

### 3.10 Plasma-Magnesium und Magnesium-Clearance beim nierengesunden Organismus

### 3.11 Plasma-Magnesium:

Bei 54 nieren-, leber- und kreislaufgesunden Personen im Alter von 15 - 64 Jahren (mittleres Alter : 35.1 $\pm$ 14.5 Jahre) betrug die Plasma-Magnesium-Konzentration (P Mg) morgens, im nüchternen Zustand 1.59 $\pm$ 0.25 mval/l.

Eine Sexotropie war nicht ausgeprägt. Bei den 25 männlichen Patienten errechneten wir einen Mittelwert von 1.60 mval/l, bei den 29 weiblichen von 1.58 mval/l. Der Unterschied war insignifikant. Zwischen Lebensalter und Mg-Plasma-Konzentration bestand ebenfalls keine Beziehung.

### 3.12 Magnesium-Proteinbindung:

Die bei 20 Patienten bestimmte Mg-Proteinbindung betrug im Mittel 25 $\pm$ 9 % bei Einzelwerten zwischen 14 und 48 %. Der Anteil des diffusiblen Magnesium beträgt somit im Mittel 75 %. Die unter Berücksichtigung der Proteinbindung errechnete Plasma-Konzentration des nicht-eiweißgebundenen, glomerulär filtrierbaren Magnesium ($P\ Mg_{diff.}$) beläuft sich damit auf 1.22 mval/l.

### 3.13 Renale Magnesium-Bearbeitung:

Die Magnesium-Clearance der Normalpersonen betrug 3.65 $\pm$ 1.44 ml/min. Das Glomerulumfiltrat (GFR) dieser Probanden belief sich auf 110.9 $\pm$ 18.8 ml/min. Hieraus errechnet sich der prozentuale Anteil der Magnesium-Clearance am Glomerulumfiltrat ( $\frac{C\ Mg}{GFR}$ x 100) auf 3.30 % (Extremwerte: 2.2 und 8.8%).

Unter ausschließlicher Berücksichtigung des glomerulär filtrierbaren, diffusiblen Plasma-Magnesium beträgt die tubuläre Magnesium-Rejektion ( $\frac{C\ Mg\ diff.}{G\ F\ R} \times 100$) im Mittel 4.51 %.

Die Natrium-Clearance betrug im Mittel 1.99 $\pm$ 0.81 ml/min. (Tab. 1).

Beziehungen zwischen C Mg und Harnzeitvolumen bestanden nicht. Dagegen konnte zur Natrium-Clearance eine direkte Proportion mit allerdings starker Streuung der Einzelwerte festgestellt werden.

Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient betrug im Gesamtkollektiv 2.11 $\pm$ 1.13. Auffallenderweise bestand bei Antidiurese (V < 2.5 ml/min) eine mittlere Erhöhung auf 2.36 $\pm$ 1.30, bei höheren Diuresen (bis zu 13.0 ml/min) hingegen eine Erniedrigung auf 1.67 $\pm$ 0.61. Der erhöhte Quotient war in der Mehrzahl der Fälle durch verminderte Na-Exkretion und in Einzelbeobachtungen durch erhöhte Magnesium-Ausscheidung hervorgerufen (Abb. 1).

Die Korrelation von C Mg und Wasserstoffionenkonzentration im Endharn ergab bei Harnacidose die höchsten und bei Alkalose die niedrigsten Magnesium-Clearances.

Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient betrug bei Harn-pH-Werten unter 5.8 2.48 $\pm$ 1.30, im pH-Bereich 5.8 - 7.2 1.86 $\pm$ 0.70 und bei pH-Werten über 7.2 1.23 $\pm$ 0.65.

Zwischen Harnzeitvolumen und Endharn-pH waren keine eindeutigen Beziehungen nachweisbar.

Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patienten mit Diuresen über 2.5 ml/min und Harn-pH-Werten zwischen 5.8 und 7.4 wiesen C Mg und C Na eine grobe, lineare Beziehung auf (Abb. 2).

| | $\bar{x}$ | $S_x$ | Bereich |
|---|---|---|---|
| Plasma-Magnesium mval/l | 1.59 | 0.25 | 1.40 - 2.52 |
| Eiweißgebundenes Magnesium (%) | 25.0 | 9.0 | 14.0 - 48.0 |
| Diffusibles Magnesium $P\,Mg_{diff}$ (mval/l) | 1.22 | — | ——— |
| C Mg (ml/min) | 3.65 | 1.44 | 0.8 - 7.0 |
| $C\,Mg_{diff}$ (ml/min) | 4.87 | — | ——— |
| Glomerulumfiltrat | 110.9 | 18.8 | 81.0 - 163.0 |
| $\frac{C\,Mg}{GFR} \times 100$ (%) | 3.30 | 1.38 | 0.63 - 6.69 |
| $\frac{C\,Mg_{diff}}{GFR} \times 100$ (%) | 4.41 | — | ——— |
| C Na (ml/min) | 1.99 | 0.81 | 0.66 - 3.55 |
| $\frac{C\,Na}{GFR} \times 100$ (%) | 1.83 | 0.80 | 0.63 - 3.48 |
| $\frac{C\,Mg}{C\,Na}$ | 2.11 | 1.13 | 0.50 - 4.98 |

Tab. 1 : Verhalten von Plasma-Magnesium, Magnesium-Clearance und fraktioneller Magnesium-Exkretion ohne und mit Berücksichtigung des diffusiblen Mg-Anteils bei 54 normotonen und nierengesunden Personen.

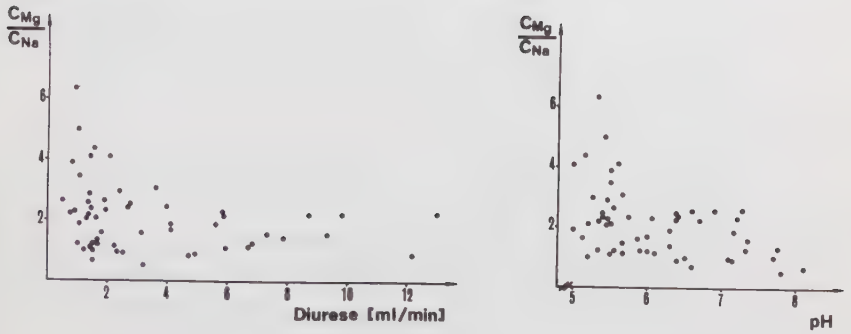


Abb. 1 : Korrelation zwischen dem $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten und Diurese (a). Bei Diuresen unter 2. 5 ml/min finden sich erhöhte Quotienten, bei höherem Harnzeitvolumen ist der Quotient weitgehend konstant.

Korrelation zwischen dem $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten und Harn-pH (b). Im Harn-pH-Bereich unter 5. 8 bestehen zum Teil erhöhte Quotienten. Im pH-Bereich von 5. 8 - 7. 2 ist der Quotient weitgehend konstant. Bei höheren pH-Werten besteht eine Tendenz zur Abnahme des Clearance-Quotienten.

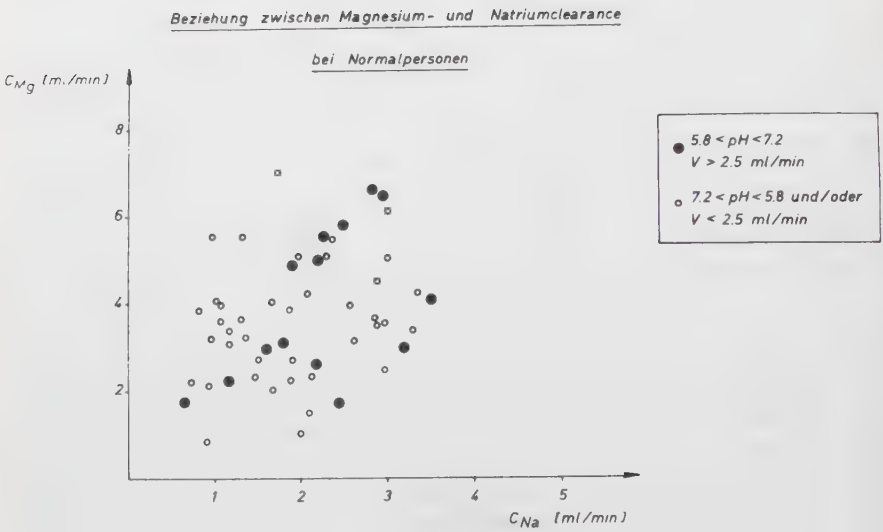


Abb. 2: Korrelation zwischen Magnesium- und Natrium-Clearance an 54 Normalpersonen.
Bei Endharn-pH-Werten zwischen 5.8 und 7.2 sowie Diuresen über 2.5 ml/min (schwarze Punkte) besteht eine grobe direkte Beziehung zwischen beiden Clearances.

3.14 Diskussion :

Der von uns festgestellte Normwert des Plasma-Magnesium entspricht den Angaben von LAVIETES (1942), SIMONSEN (1947), ALBERT (1958), McINTYRE (1960) und LOSSE (1968). HAMBURGER (1962) und MARONGIU (1968) fanden niedrigere Konzentrationen. Wesentlich höhere Werte sind dagegen von WACKER (1957), SCHACHTER (1961) und HEILMEYER (1962) mitgeteilt worden (2.0 - 2.2 mval/l). BARKER (1959), HÄNZE (1962), HORTON (1962) und BETTER (1966) geben einen Mittelwert bei 1.70 mval/l an.

Analog zu diesen unterschiedlichen Angaben bestehen auch über die Eiweißbindung von Magnesium divergierende Befunde. Der von uns festgestellte Normwert von 25 % steht in Übereinstimmung mit den Angaben von WATCHORN (1932), LAVIETES (1942), BETTER (1960) und PRASAD (1962) ; höhere Werte wurden von SILVERMAN (1954), COPE (1955) und COPELAND (1961) mit 35 bzw. 37 % ermittelt. Hingegen sollen nach SOFFER und Mitarb. (1960) nur 14 % des Plasma-Magnesium in proteingebundener Form vorliegen.

Die Ursache eines erhöhten $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten, der sowohl bei Antidiurese als auch bei Harnacidose festgestellt wurde, beruht einerseits auf verminderter Natrium-Exkretion (infolge spezifischer Adiuretinwirkung oder verlängerter tubulärer Passagezeit) andererseits auf relativ erhöhter Magnesium-Ausscheidung, die möglicherweise durch den sauren Endharn bedingt ist. WILEY (1933), SARTORIUS (1949) und JABIR (1957) haben auf eine erhöhte Magnesium-Exkretion bei Harnacidifizierung hingewiesen. Der Mechanismus, der einer pH-bedingten Veränderung der Magnesium-Ausscheidung zugrunde liegt, wird später (S.37 ) erörtert.

Die von WALSER (1961) postulierte funktionelle Koppelung von Magnesium- und Natrium-Transport scheint somit an die Prämisse einer Diurese über 2.5 ml/min und eines Harn-pH-Bereiches von 5.8 - 7.2 gebunden zu sein.

3.20 Magnesium-Clearance bei veränderter proximaler und/oder distaler Flüssigkeits- /Elektrolytbearbeitung.

Nach Mikropunktionuntersuchungen (127) werden normalerweise 2/3 des glomerulär filtrierten Wassers und Natrium im proximalen Tubulus in plasmaisotoner Form reabsorbiert.

Im aufsteigenden Schenkel der Henle`schen Schleife erfolgt eine anisotonische Reabsorption von 14 - 21 % des filtrierten Natrium und 10 - 15 % des filtrierten Wassers.

Im spätdistalen Tubulus und wahrscheinlich auch in den Sammelrohren besteht bei fehlender Adiuretinaktivität eine verminderte Wasserpermeabilität bei fortbestehender Na-Reabsorption, woraus ein plasma-hypotoner Harn (= Wasserdiurese) entsteht. Hingegen ist die Wasserpermeabilität unter Adiuretineinfluß im Bereich der Sammelrohre gesteigert. Hierdurch kommt es zu passiver Rückdiffusion von osmotisch freiem Wasser in das hypertonische Mark und damit zu einem plasma-hypertonen Harn ( = Antidiurese).

Eine Hemmung der Natrium-Reabsorption im proximalen Tubulus führt infolge erhöhten Natrium-Angebotes an die Henle`sche Schleife - je nach Hydratationszustand - entweder zu gesteigerter Bildung ( $C H_2O$) oder Rückdiffusion ($T C H_2O$) von osmotisch freiem Wasser (11).

Eine Blockierung der Natrium-Reabsorption im aufsteigenden Schleifenschenkel hat sowohl eine Abnahme der $C H_2O$ als auch der $T C H_2O$ zur Folge.

Pharmaka hingegen, die spätdistale Nephronabschnitte beeinflussen, bewirken ausschließlich eine Abnahme der $C H_2O$.

In unseren Untersuchungen prüften wir als Modell einer proximalen tubulären Reabsorptionshemmung das Osmodiuretikum Mannit. Die Henle `sche Schleife blockierten wir mit Furosemid bzw. Etacrynsäure; eine isolierte Beeinflussung des spätdistalen Tubulus und der Sammelrohre wurde durch hypotone NaCl-Lösung bzw. Adiuretin herbeigeführt.

## 3.21 Osmotische Diurese

500 ml 15%iges Mannit hatten bei den 16 Patienten einen signifikanten Anstieg der Diurese von 3.32 ml/min auf 10.49 ml/min bei gleichzeitiger Zunahme der osmolaren Clearance von 4.43 ml/min auf 15.14 ml/min zur Folge. Die Rückresorption von osmotisch freiem Wasser ($T C H_2O$) wies damit eine Zunahme von 1.11 ml/min auf 5.65 ml/min auf. Die Natrium-Clearance stieg von 2.21 ml/min auf 6.17 ml/min, die Magnesium-Clearance von 3.13 ml/min auf 5.15 ml/min an. Der Quotient $\frac{C Mg}{C Na}$ fiel von 1.57 auf 0.87 ab. Glomerulumfiltrat und Harn-pH zeigten keine signifikanten Änderungen.

## 3.22 Salidiurese

20 mg Furosemid bewirkten bei den 15 Patienten eine Diuresesteigerung von 3.60 ml/min auf 17.04 ml/min. Die osmolare Clearance stieg von 3.70 ml/min auf 17.33 ml/min an. Die $T C H_2O$ blieb mit 0.10 ml/min vor und 0.29 ml/min nach Medikation konstant. Die Natrium-Clearance zeigte einen Anstieg von 2.55 ml/min auf 15.57 ml/min, die Magnesium-Clearance von 4.67 ml/min auf 19.44 ml/min. Der Quotient beider Clearances fiel von 2.46 auf 1.27 ab. Das GFR stieg um 12 % an. Das Harn-pH änderte sich nicht.

50 mg Etacrynsäure führten bei den 10 Patienten zu einer Diuresesteigerung von 2.40 ml/min auf 24.66 ml/min. Die osmolare Clearance stieg von 3.12 ml/min auf 25.78 ml/min an. Die T C $H_2O$ blieb mit 0.72 ml/min vor und 1.12 ml/min nach Etacrynsäure konstant. Die Natrium-Clearance stieg von 1.53 ml/min auf 22.38 ml/min, die Magnesium-Clearance von 3.32 ml/min auf 19.29 ml/min an. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ fiel von 2.41 auf 0.88 ab. Das GFR stieg um 26 % an. Das Harn-pH fiel von 5.89 auf 5.68 ab.

3.23 Wasserdiurese

Die Infusion von 500-1000 ml 0.45 %iger NaCl hatte bei den 16 Patienten eine hochsignifikante Zunahme der Diurese von 2.16 ml/min auf 9.43 ml/min bei geringerem Anstieg der osmolaren Clearance von 3.90 ml/min auf 6.19 ml/min zur Folge. Hierdurch schlug die T C $H_2O$ von 1.74 ml/min in eine C $H_2O$ von 3.24 ml/min um. Die Natrium-Clearance stieg von 1.93 ml/min auf 2.73 ml/min an. Die Magnesium-Clearance ging von 4.49 ml/min auf 3.42 ml/min zurück (-24%). $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ ging signifikant von 2.87 auf 1.46 zurück. Das GFR blieb konstant. Das Harn-pH stieg von 6.17 auf 6.76 an.

3.24 Antidiurese

5 E Pitressin i.m. hatten bei 9 Patienten einen signifikanten Rückgang des Harnzeitvolumens von 9.18 ml/min auf 1.99 ml/min bei gleichzeitigem Abfall der osmolaren Clearance von 5.80 ml/min auf 3.62 ml/min zur Folge.

Hieraus resultierte ein Umschlag der C $H_2O$ von 3.38 ml/min in eine T C $H_2O$ von 1.63 ml/min. Die Natrium-Clearance fiel von 2.67 ml/min auf 1.85 ml/min ab. Die Magnesium-Clearance zeigte einen Rückgang von 4.23 ml/min auf 3.71

| | | GFR ml/min | | C Mg ml/min | | C Na ml/min | | $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ | | V ml/min | | C osm ml/min | | pH ml/min | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n |
| 1. MANNIT | X | 93.3 | 93.2 | 3.13 | 5.15 | 2.21 | 6.17 | 1.57 | 0.87 | 3.32 | 10.49 | 4.43 | 16.14 | 6.26 | 6.80 |
| 500 ml 15 %ig | $S_x$ | 23.5 | 19.2 | 1.11 | 1.74 | 0.87 | 1.95 | 0.61 | 0.24 | 1.75 | 2.70 | 1.62 | 3.78 | 0.71 | 0.45 |
| n = 16 | P | n.s. | | <0.0025 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | n.s. | |
| 2. Furosemid | X | 93.9 | 105.5 | 4.67 | 19.44 | 2.55 | 15.57 | 2.46 | 1.27 | 3.60 | 17.04 | 3.70 | 17.33 | 6.01 | 6.09 |
| 20 mg i.v. | $S_x$ | 20.0 | 25.0 | 2.15 | 5.45 | 1.60 | 4.01 | 1.87 | 0.30 | 2.34 | 4.16 | 1.62 | 3.78 | 0.71 | 0.73 |
| n = 15 | P | <0.1 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.025 | | <0.0005 | | <0.0005 | | n.s. | |
| 3. Etacrynsäure | X | 82.3 | 103.8 | 3.32 | 19.29 | 1.53 | 22.38 | 2.41 | 0.88 | 2.40 | 24.66 | 3.12 | 25.78 | 5.89 | 5.68 |
| 50 mg i.v. | $S_x$ | 14.5 | 24.9 | 1.07 | 7.56 | 0.59 | 6.80 | 0.91 | 0.25 | 0.62 | 5.59 | 0.91 | 6.48 | 0.64 | 0.52 |
| n = 10 | P | <0.025 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | n.s. | |
| 4. 0.45 %ige NaCl 500 -1000 ml | X | 95.9 | 93.8 | 4.49 | 3.42 | 1.93 | 2.73 | 2.87 | 1.46 | 2.16 | 9.43 | 3.90 | 6.19 | 6.17 | 6.76 |
| | $S_x$ | 23.1 | 16.8 | 1.60 | 1.10 | 0.92 | 1.23 | 1.61 | 0.79 | 1.06 | 3.00 | 0.91 | 1.79 | 0.79 | 0.84 |
| n = 16 | P | n.s. | | <0.025 | | <0.05 | | <0.0005 | | <0.0005 | | <0.0005 | | n.s. | |
| 5. Pitressin | X | 106.7 | 90.2 | 4.23 | 3.71 | 2.67 | 1.85 | 1.67 | 2.27 | 9.18 | 1.99 | 5.80 | 3.62 | 6.72 | 6.94 |
| 5 E i.m. | $S_x$ | 20.0 | 26.8 | 1.47 | 1.37 | 0.73 | 1.10 | 0.63 | 0.78 | 4.19 | 0.56 | 1.85 | 1.43 | 0.95 | 1.04 |
| n = 9 | P | <0.1 | | n.s. | | <0.05 | | <0.1 | | <0.0005 | | <0.0125 | | n.s. | |

Tab. 2 : Änderung von GFR, C Mg, C Na, $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$, V, C osm und pH nach Verabfolgung von 500 ml 15 %igem Mannit, 20 mg Furosemid, 50 mg Etacrynsäure, 500-1000 ml 0.45 %iger NaCl-Lösung bzw. 5 E Pitressin. (v = Vorperiode, n = Nachperiode).

ml/min. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ stieg von 1.67 auf 2.27 an. Das GFR fiel um 15 % ab. Das Harn-pH stieg von 6.72 auf 6.94 an.

Diskussion :

Mannit ist ein sechswertiger Zuckeralkohol, der glomerulär quantitativ filtriert und tubulär praktisch nicht reabsorbiert wird. Sein diuretischer Effekt beruht primär auf einer osmotischen Wasserretention im Tubuluslumen, wodurch eine Abnahme der luminalen Natrium-Konzentration auftritt. Der erhöhte Natrium-Gradient zwischen Zelle und Lumen bedingt einen erschwerten Natrium-Austransport, wodurch der natriuretische Effekt ausgelöst wird.
Neben dieser osmotischen Wirkung hat Mannit einen geringen nierendurchblutungssteigernden Effekt, der vornehmlich die Markdurchblutung betrifft. THURAU und SCHNERMANN (1965) erklären dieses Phänomen mit verminderter Renin-Bildung im juxtaglomerulären Apparat infolge erniedrigter Na-Konzentration im Macula-densa-Segment.

Übereinstimmend mit anderen Autoren (7,46) ergaben unsere Untersuchungen mit 500 ml 15%igem Mannit eine hochsignifikante Zunahme von Diurese und osmolarer Clearance, wobei die T C $H_2O$ - als Ausdruck des proximal-tubulären - Angriffspunktes - von 1,11 ml/min auf 5.65 ml/min anstieg. Die Magnesium-Clearance zeigte im Vergleich zur Natrium-Clearance einen geringeren Anstieg, woraus eine signifikante Abnahme des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten um 45 % resultierte. Die Korrelation von C Mg und C Na ergab nach Mannit eine enge lineare Beziehung ( r = 0.64).

Die gesteigerte Magnesium-Ausscheidung könnte auf zwei Mechanismen beruhen :

1. Auf verminderter Natrium-Reabsorption - unter der Prämisse eines mit Natrium gekoppelten Transportes.
2. Auf osmotisch bedingter Erhöhung des Magnesium-Gradienten zwischen Tubuluslumen und - Zelle - bei Annahme einer isolierten Magnesium-Bearbeitung.

Die Salidiuretika F u r o s e m i d und E t a c r y n - s ä u r e greifen vorwiegend im Bereich der Henle`schen Schleife an, wie durch Mikropunktion (22, 23), Stop-flow- (26, 121) und Clearance-Untersuchungen (11) nachgewiesen wurde. Dementsprechend fand sich in unseren Untersuchungen als Ausdruck aufgehobener Verdünnungs- und Konzentrationsleistung ein gleichgesinniger Anstieg von Diurese und osmolarer Clearance.
Die Magnesium-Clearance stieg nach Furosemid um 316 %, die Natrium-Clearance um 510 % an. Etacrynsäure hatte eine quantitativ stärkere Zunahme um 480 bzw. 1360 % zur Folge.
Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ fiel nach beiden Pharmaka um 48 % bzw. 63 % ab. Der Rückgang stand in direkter Proportion zum Ausgangswert, d. h. die stärksten Abnahmen fanden sich bei den höchsten Kontrollwerten.

Die Befunde zeigen, daß eine vorwiegende Blockierung der Henle `schen Schleife die Magnesium- und Natrium-Ausscheidung in quantitativ ähnlicher Weise beeinflußt, wie das vorwiegend im proximalen Tubulus wirksame Mannit.

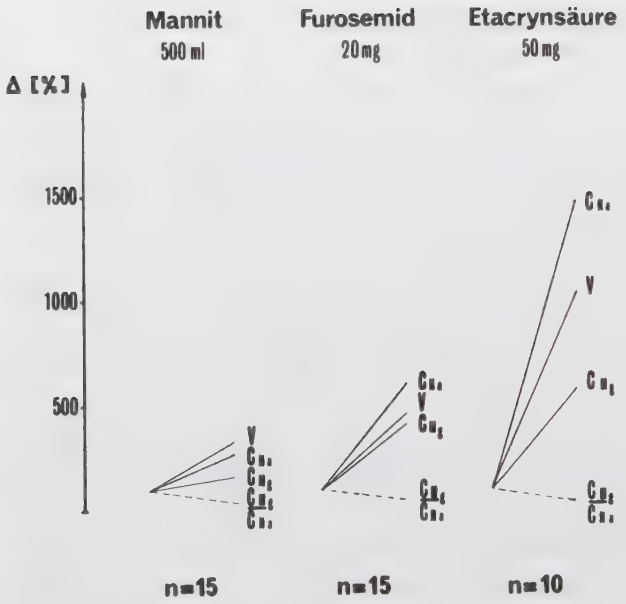


Abb. 3 : Einfluß von Mannit, Furosemid und Etacrynsäure auf Diurese (V), Natrium- und Magnesium-Clearance (C Na, C Mg).
C Na steigt in den drei Untersuchungskollektiven stärker als C Mg an. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient nimmt ab.

Eine akute Hydrierung mit 0.45 %iger NaCl hatte eine Zunahme der Natrium-Clearance um 41 % und eine Abnahme der C Mg um 24 % zur Folge. Der Quotient fiel um 49 % ab.
5 E Pitressin bewirkten eine Abnahme der Natrium-Clearance um 31 % und der Magnesium-Clearance um 12 %. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ stieg dementsprechend um 36 % an.

Die Untersuchungen in Wasserdiurese und Antidiurese zeigen somit, daß akute Änderungen der distal-tubulären Flüssigkeitsreabsorption Magnesium- und Natrium-Ausscheidung in differenter Weise beeinflussen. Für die bei Antidiurese relativ erhöhte Magnesium-Exkretion erscheint vornehmlich die verlängerte Passagezeit von Bedeutung. Diese könnte einerseits bessere Voraussetzungen für die Natrium-Reabsorption schaffen, andererseits die Reabsorption von Magnesium infolge Komplexbildung (Mg-Phosphat- und/oder -Sulfat-Komplexe) verzögern. Für die Bedeutung des letzteren Mechanismus, auf den besonders WALSER (1961) hingewiesen hat, ergaben eigene Untersuchungen nach Phosphatbeladung bislang keine Stütze.

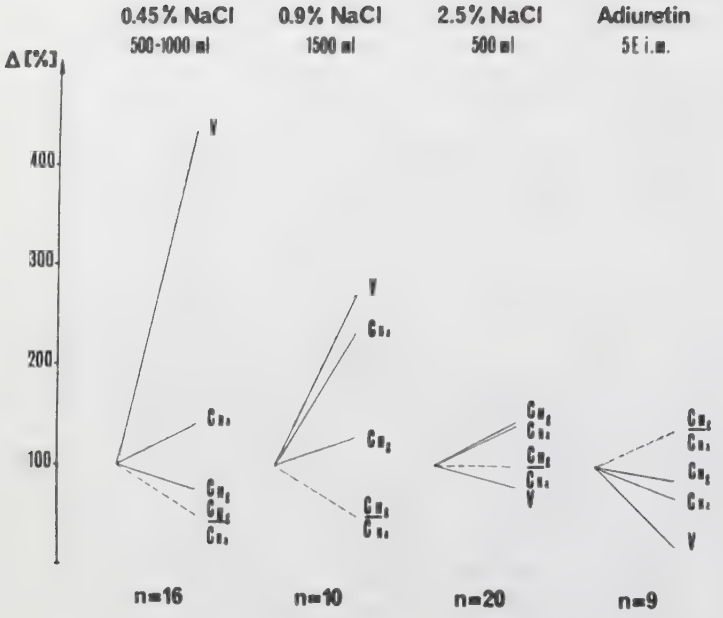


Abb. 4 : Prozentuale Änderung von Diurese (V), Natrium- und Magnesium-Clearance (C Na, C Mg) nach hypo-, normo- und hypertoner NaCl sowie nach Adiuretin. Nach 0.45 %iger NaCl-Lösung zeigt die C Mg trotz ausgeprägter Diuresesteigerung und Anstiegs der C Na eine abnehmende Tendenz. Die Verabfolgung von 0.9 %iger NaCl bewirkt eine ausgeprägte Zunahme von Diurese und C Na. Die Magnesium-Clearance zeigt eine Tendenz zum Anstieg. Nach 2.5 %iger Na Cl ist der Anstieg von C Mg und C Na von vergleichbarer Größe.

Adiuretin hat bei ausgeprägter Antidiurese einen Rückgang der C Na zur Folge, während die C Mg lediglich eine abnehmende Tendenz zeigt. Der Clearancequotient steigt signifikant an.

| | | GFR ml/min | | C Mg ml/min | | C Na ml/min | | $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ | | V ml/min | | C osm ml/min | | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n |
| 1. 0,9 % NaCl | X | 87.5 | 98.0 | 3.67 | 4.68 | 1.77 | 4.11 | 2.34 | 1.20 | 2.43 | 6.55 | 4.49 | 7.94 | 6.59 | 7.15 |
| 1500 ml | $S_x$ | 26.1 | 33.2 | 1.21 | 1.56 | 0.75 | 1.52 | 0.93 | 0.31 | 1.15 | 2.80 | 1.35 | 1.70 | 0.80 | 0.78 |
| n = 10 | P | n. s. | | < 0.1 | | < 0.0025 | | < 0.005 | | < 0.0025 | | < 0.005 | | < 0.05 | |
| 2. 2.5 % NaCl | X | 90.6 | 90.2 | 3.79 | 5.34 | 2.07 | 2.91 | 2.04 | 2.17 | 2.66 | 2.09 | 2.88 | 4.00 | 6.44 | 6.53 |
| 500 ml | $S_x$ | 23.7 | 16.8 | 1.46 | 2.79 | 0.64 | 1.15 | 1.16 | 1.64 | 1.72 | 0.84 | 1.26 | 1.57 | 0.93 | 0.94 |
| n = 20 | P | n. s. | | < 0.025 | | < 0.01 | | n. s. | | n. s. | | < 0.0125 | | n. s. | |
| | | GFR ml/min | | C Mg ml/min | | C Ca ml/min | | C Na ml/min | | V ml/min | | C osm ml/min | | pH | |
| 3. Mg-Thiosulfat | X | 92.5 | 88.3 | 4.54 | 12.13 | 1.33 | 3.71 | 2.14 | 2.63 | 5.55 | 3.25 | 2.96 | 3.75 | 6.18 | 6.04 |
| 10 ml 10 %ig | $S_x$ | 19.7 | 23.8 | 1.59 | 2.69 | 0.83 | 1.61 | 0.85 | 1.00 | 2.37 | 1.34 | 1.17 | 1.18 | 0.63 | 0.85 |
| = 179 mg $Mg^{++}$ | | | | | | | | | | | | | | | |
| n = 10 | P | n. s. | | < 0.0005 | | < 0.0025 | | n. s. | | < 0.025 | | < 0.10 | | n. s. | |
| 4. Ca-Glucolacto- | X | 83.2 | 80.3 | 4.38 | 10.45 | 2.53 | 5.43 | 2.61 | 3.58 | 4.22 | 3.82 | 3.77 | 4.33 | 6.17 | 6.15 |
| bionat 10 ml 20% | $S_x$ | 21.2 | 23.0 | 0.92 | 4.10 | 1.41 | 2.09 | 1.60 | 1.49 | 3.13 | 1.32 | 1.57 | 1.21 | 0.89 | 0.81 |
| = 180 mg $Ca^{++}$ | | | | | | | | | | | | | | | |
| n = 10 | P | n. s. | | < 0.0025 | | < 0.005 | | < 0.10 | | n. s. | | n. s. | | n. s. | |

Tab. 3 : Änderung von GFR, C Mg, C Na, C Ca, $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$, V, C osm und pH nach Verabfolgung von 1500 ml 0.9 %iger NaCl-Lösung, 500 ml 2.5 %iger NaCl-Lösung, 10 ml 10 %iger Mg-Thiosulfat-Lösung, bzw. 10 ml 20 %iger Ca-Glucolactobionat. ( v = Vorperiode, n = Nachperiode).

3.30 Magnesium-Transport nach Beladung mit mono- und bivalenten Kationen.

3.31 NaCl - Beladung

1500 ml 0.9 % NaCl hatten bei den 10 Patienten einen signifikanten Anstieg der Diurese von 2.43 ml/min auf 6.55 ml/min bei gleichzeitiger Zunahme der osmolaren Clearance von 4.49 ml/min auf 7.94 ml/min zur Folge. Die Rückresorption des osmotisch freien Wassers zeigte somit eine Abnahme von 2.06 ml/min auf 1.39 ml/min. Die Natrium-Clearance stieg signifikant von 1.77 ml/min auf 4.11 ml/min, die C Mg wies mit 3.67 ml/min vor und 4.68 ml/min nach Medikation eine ansteigende Tendenz auf.
Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ fiel von 2.34 auf 1.20 signifikant ab. Das Glomerulumfiltrat hatte eine ansteigende Tendenz ( + 12 %). Das Harn-pH wies eine geringfügige Zunahme von 6.59 auf 7.15 auf.

500 ml 2.5 %ige NaCl hatte bei 20 normotonen Patienten eine geringe Antidiurese zur Folge. Das Harnzeitvolumen fiel von 2.66 ml/min auf 2.09 ml/min ab. Die osmolare Clearance stieg hingegen signifikant von 2.88 ml/min auf 4.00 ml/min an. Die negative freie Wasserclearance stieg demnach von 0.22 ml/min auf 1.91 ml/min an.

Natrium- und Magnesium-Clearance wiesen signifikante Zunahmen von 2.07 ml/min auf 2.91 ml/min bzw. von 3.79 ml/min auf 5.34 ml/min auf. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$

blieb mit 2.04 vor und 2.17 nach Beladung konstant. Glomerulumfiltrat und Harn-pH zeigten keine Änderungen.

Diskussion :

Die Infusion von isotoner NaCl-Lösung bewirkte eine hochsignifikante Zunahme von Diurese und Natrium-Clearance, während die C Mg nur eine Tendenz zum Anstieg zeigte. Die Befunde entsprechen somit qualitativ den Ergebnissen nach Mannit-Applikation.

Hypertonische NaCl-Lösung führte demgegenüber zu eindeutig unterschiedlichen Resultaten. So wiesen bei abnehmendem Harnzeitvolumen Magnesium- und Natrium-Clearance prozentual gleichsinnige Zunahmen auf.
Dieser Effekt dürfte der hierbei auftretenden Antidiurese zuzuschreiben sein, die - wie nach Adiuretingabe festgestellt wurde - das $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Verhältnis zugunsten der C Mg verschiebt.

3.32 Magnesium- und Calcium-Beladung

Die Applikation von 179 mg $Mg^{++}$ in Form von 10 ml 10 %iger Magnesium-Thiosulfat-Lösung i.v. bewirkte bei Erhöhung des Plasma-Magnesium von $1.60 \pm 0.32$ mval/l auf $2.02 \pm 0.45$ mval/l einen prozentual gleichen Anstieg von C Mg und C Ca um 167 bzw. 179 %.
Zwischen Clearancesteigerung und Änderung des Plasma-Magnesium bestand dabei eine grobe direkte

Beziehung. Das GFR blieb mit 92.5 ml/min vor und 88.3 ml/min nach Beladung konstant. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{GFR} \times 100$ stieg von 5.49 % auf 16.75 % an. Im Einzelfall wurde ein Maximalwert von 33 % beobachtet. Bei einem Diureseabfall um 41 % zeigte die C Na lediglich Tendenz zum Anstieg ( + 23 %); die C $PO_4$ änderte sich nicht.

In ähnlicher Weise hatte die Gabe von 180 mg $Ca^{++}$ in Form von 10 ml 20 %igem Calcium-gluco-lactobionat einen gleichsinnigen Anstieg von C Mg und C Ca um 139 bzw. 114 % zur Folge. Hierbei nahm die Natrium-Clearance bei ebenfalls unveränderter Phosphat-Ausscheidung um 37 % zu. Das GFR blieb mit 83.2 ml/min vor und 80.3 ml/min nach Beladung konstant. Die Diurese zeigte eine abnehmende Tendenz (- 9,5 %).

Diskussion :

Die Aktivität der Nebenschilddrüse wird normalerweise durch die Konzentration von ionisiertem Calcium i.S. bestimmt (13, 89). Eine Hypercalciaemie hat erniedrigte, eine Hypocalciaemie erhöhte Parathormonspiegel im Plasma zur Folge. Nach CARE (1966) sowie GITELMANN (1966) kommt ebenfalls dem Plasma-Magnesium eine wesentliche Bedeutung für die Regulation der Nebenschilddrüsen-Aktivität zu. So wurde bei Magnesium-Mangel - infolge erhöhter Parathormon-Sekretion - eine Hyperphosphaturie und Hypocalciurie nachgewiesen. Umgekehrt hatte eine Erhöhung des Plasma-Magnesium - infolge herabgesetzter Parathormonaktivität - eine verminderte Phosphat- und eine erhöhte Calcium-Exkretion zur Folge.

Die in unseren Untersuchungen - übereinstimmend mit anderen Autoren (14, 43, 49, 69, 70, 104) - festgestellte Steigerung der Magnesium- und Calcium-Exkretion könnte somit theo-

retisch auf einer Suppression der Nebenschilddrüsen-Aktivität beruhen. Gegen diese Annahme spricht jedoch, daß die beobachteten Ausscheidungsänderungen unmittelbar nach Magnesium- und Calcium-Beladung auftraten, d.h. zu einem Zeitpunkt, in dem hormonelle Gegenregulationen erfahrungsgemäß noch nicht wirksam werden. Auch die Konstanz der Phosphat-Ausscheidung spricht gegen eine Beeinflussung der Nebenschilddrüse zum Zeitpunkt der Clearance-Untersuchung.

Die entscheidende Ursache der festgestellten Clearanceänderungen ist in der unmittelbaren Beeinflussung intrarenaler Transportvorgänge zu suchen. Hierbei ist offenbar ein gemeinsames Transportsystem von Magnesium und Calcium betroffen, da beide Kationen prozentual gleiche Clearancesteigerungen aufweisen. Dieses Phänomen weist darauf hin, daß der Tubulus im Akutversuch nicht in der Lage ist zwischen beiden Kationen zu unterscheiden.

Die Zunahme der C Na war im Unterschied zu den ausgeprägten Steigerungen von Magnesium- und Calcium-Clearance wesentlich geringer. Hieraus kann abgeleitet werden, daß eine Beladung mit bivalenten Kationen ein Transportsystem beeinflußt, das vornehmlich der Reabsorption oder Sekretion von Magnesium und Calcium dient und von der Natrium-Rückgewinnung weitgehend unabhängig ist.

Die Divergenz zwischen Magnesium- und Natrium-Ausscheidung ist nach den vorausgegangenen Untersuchungen charakteristisch für eine Beeinflussung des distalen Tubulus einschließlich der Sammelrohre. Dementsprechend sind Magnesium- und Calcium-Beladung zugleich durch akute Antidiurese gekennzeichnet, die die Exkretion beider Kationen fördert.

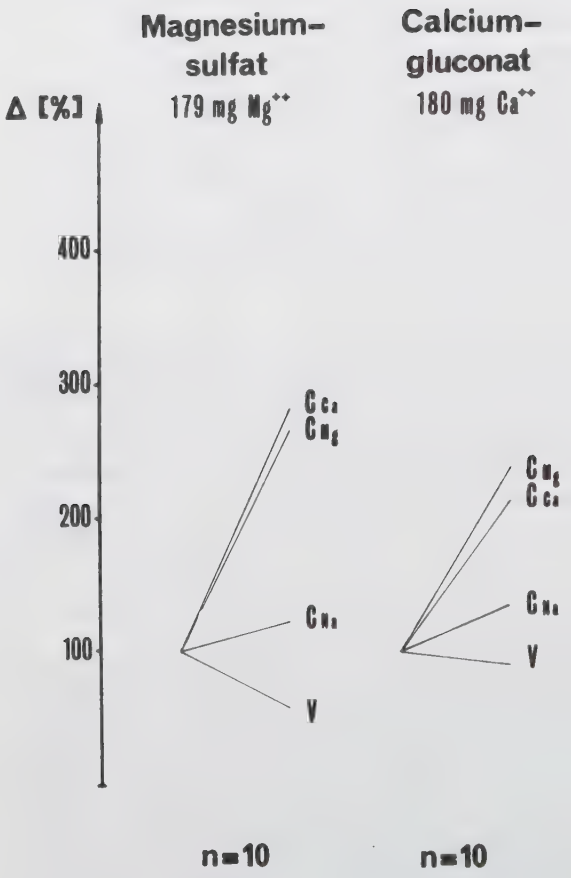


Abb. 5 : Prozentuale Änderung von Diurese (V), C Na, C Ca und C Mg nach i.v. Gabe von 179 mg $Mg^{++}$ und 180 mg $Ca^{++}$. Die Exkretionssteigerung der bivalenten Kationen ist nach beiden Beladungsformen identisch.

3.40 Bedeutung des Harn-pH für die renale Magnesium-Bearbeitung.

Bei den 54 nierengesunden Patienten ergab die Korrelation von $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ und Wasserstoffionenkonzentration im Endharn eine inverse Beziehung.

Bei Ammonium-Chlorid-induzierter Harnacidifizierung wurde von verschiedenen Autoren übereinstimmend eine gesteigerte Magnesium-Exkretion festgestellt (66, 105, 140). Demgegenüber hatte eine Harnalkalisierung mit Natrium-Bikarbonat (85) Abnahmen und Zunahmen zur Folge. Möglicherweise ist letzterer Effekt durch die Natrium-Beladung bedingt, die eine verzögerte Magnesium-Exkretion durch Kompetition überspielt.
Zur weiteren Abklärung eventueller Beziehungen zwischen Magnesium-Transport und Wasserstoffionen-Sekretion wurde der Einfluß akuter Harnalkalisierung durch Trometamol, Amilorid-HCl und Acetazolamid geprüft (55).

3.41 20 g Trometamol bewirkten einen Anstieg der Diurese um 138 % sowie der C Na um 79 %. Bei unveränderter Plasma-Mg-Konzentration zeigte die C Mg eine Abnahme um 36 %. Das Harn-pH stieg von 5.69 auf 7.73 an. Das Glomerulumfiltrat zeigte eine abnehmende Tendenz ( - 11 %).

20 mg Amilorid-HCl führten bei Abnahme des GFR um 9.5 % zu einem Rückgang der C Mg um 32 %. Bei Anstieg der C Na um 16 % hatte Amilorid keinen Einfluß auf die Diurese. Das Harn-pH wies eine Zunahme von 6.15 auf 7.98 auf.

Nach 500 mg Acetazolamid kam es bei geringem Filtratrückgang ( - 10,5 %) zu einem Anstieg der Diurese um

78 % und der C Na um 110 %. C Mg zeigte einen Rückgang um 28 %. Das Harn-pH wies einen Anstieg von 5.91 auf 7.74 auf.

Diskussion :

Die medikamentöse Harnalkalisierung hatte einheitlich eine verzögerte Magnesium-Exkretion zur Folge.
Die nach Acetazolamid erhobenen Befunde entsprechen den Untersuchungen von HÄNZE (1960) und BARKER (1959). DUARTE (1968) stellte am Hunde nach Amilorid-HCl ebenfalls eine Divergenz zwischen Magnesium- und Natrium-Exkretion fest. Im Vergleich zu unseren Befunden bestand jedoch infolge höherer Dosierung (1 mg/kg Kgw.) eine stärkere Exkretion beider Elektrolyte. Die Magnesium-retinierenden Eigenschaften von Trometamol wurden u. W. von uns erstmals festgestellt.

Als Ursache der verminderten Mg-Exkretion könnte eine Abnahme der Mg-filtered-load von Bedeutung sein. Diese kann theoretisch sowohl durch extra-intrazelluläre Mg-Verschiebung als auch durch Abnahme der diffusiblen Magnesium-Fraktion infolge erhöhter Plasma-Proteinbindung bedingt sein. Signifikante Änderungen des Plasma-Magnesium wurden jedoch nicht festgestellt, womit relevante extra-intracelluläre Mg-Verschiebungen ausgeschlossen sind. Auch dürften pH-bedingte Änderungen der Plasma-Proteinbindung insofern als Ursache der Magnesium-Retention unwahrscheinlich sein, als das arterielle Blut-pH sowohl in Richtung Alkalose (Trometamol) als auch in Richtung Acidose (Acetazolamid, Amilorid-HCl) beeinflußt wurde.

Eine Abnahme der Mg-filtered-load infolge Filtratreduktion war zwar in Einzelfällen ausgeprägt, ließ sich jedoch für die einzelnen Kollektive statistisch nicht sichern.

| | | GFR ml/min | | C Mg ml/min | | C Na ml/min | | $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ | | V ml/min | | C osm ml/min | | pH | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n | v | n |
| 1. Trometamol | X | 69.6 | 62.1 | 3.86 | 2.48 | 1.55 | 2.78 | 2.50 | 0.87 | 2.24 | 5.32 | 5.09 | 9.52 | 5.69 | 7.73 |
| 20 g | $S_x$ | 37.5 | 27.4 | 1.14 | 0.79 | 0.49 | 1.72 | 0.87 | 0.39 | 1.42 | 2.20 | 1.42 | 3.67 | 0.73 | 0.21 |
| n = 10 | P | n.s. | | <0.01 | | <0.05 | | <0.0005 | | <0.001 | | <0.005 | | <0.001 | |
| 2. Amilorid-HCl | X | 80.8 | 73.9 | 3.94 | 2.69 | 2.27 | 2.63 | 1.74 | 1.02 | 2.53 | 2.56 | 4.44 | 4.64 | 6.15 | 7.98 |
| 20 mg oral | $S_x$ | 22.1 | 20.4 | 0.86 | 0.50 | 1.67 | 1.49 | 0.68 | 0.54 | 1.28 | 1.15 | 1.67 | 1.90 | 0.89 | 0.54 |
| n = 8 | P | n.s. | | <0.005 | | n.s. | | <0.025 | | n.s. | | n.s. | | <0.0025 | |
| 3. Acetazolamid | X | 74.5 | 66.6 | 4.21 | 3.02 | 2.01 | 4.21 | 2.12 | 0.75 | 2.92 | 5.21 | 4.35 | 7.02 | 5.91 | 7.74 |
| 500 mg | $S_x$ | 25.6 | 33.8 | 1.21 | 1.15 | 0.79 | 1.67 | 0.97 | 0.36 | 1.83 | 1.56 | 1.25 | 2.10 | 0.97 | 0.79 |
| n = 10 | P | n.s. | | <0.025 | | <0.001 | | <0.0025 | | <0.01 | | <0.005 | | <0.001 | |
| 4. Parathormon | X | 89.8 | 88.0 | 5.41 | 3.95 | 2.70 | 3.96 | 2.04 | 0.99 | 3.36 | 4.77 | 5.15 | 7.21 | 5.96 | 7.13 |
| 100 E | $S_x$ | 30.5 | 21.3 | 1.96 | 1.88 | 1.73 | 2.40 | 1.02 | 0.63 | 1.52 | 1.72 | 1.66 | 1.59 | 0.81 | 0.79 |
| n = 9 | P | n.s. | | <0.1 | | n.s. | | <0.0125 | | n.s. | | <0.025 | | <0.01 | |

Tab. 4 : Änderung von GFR, C Mg, C Na, $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ , V , C osm, und pH nach Verabfolgung von 20 g Trometamol, 20 mg Amilorid-HCl, 500 mg Acetazolamid, bzw. 100 E Parathormon. (v = Vorperiode, n = Nachperiode)

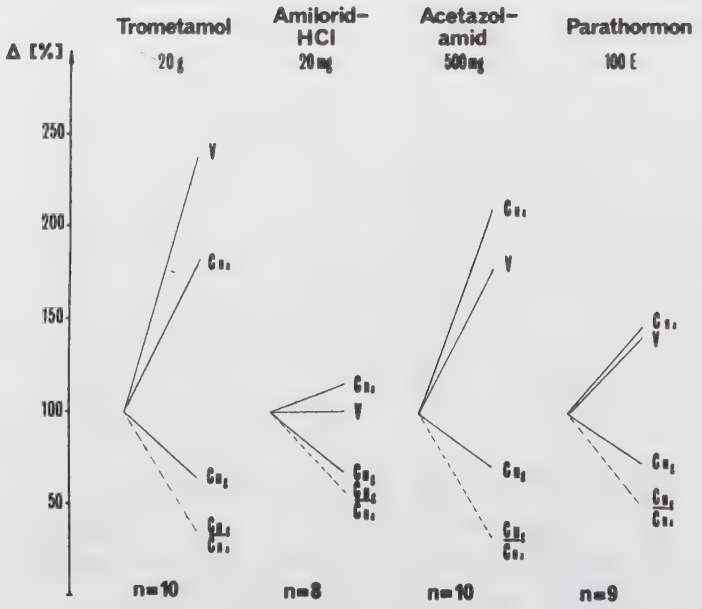


Abb. 6 : Prozentuale Änderung von Diurese (V), C Na und C Mg nach Harnalkalisierung. Nach allen Pharmaka ist trotz unterschiedlicher Diurese und C Na eine Abnahme der C Mg zu verzeichnen.

Entscheidende Ursache der verzögerten Magnesium-Exkretion ist offenbar die verminderte tubuläre Wasserstoffionen-Sekretion. Ob hierdurch die Magnesium-Reabsorption gefördert oder ob die hypothetische Magnesium-Sekretion vermindert wird, kann aus den vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden.

Der Ort der veränderten Mg-Bearbeitung ist z. T. aus dem Angriffspunkt der geprüften Pharmaka zu lokalisieren. Acetazolamid besitzt eine gesicherte proximal-tubuläre Wirkung mit daraus resultierender Beeinflussung distaler Nephronabschnitte (4, 27, 42, 64, 137). Amilorid-HCl ist ausschließlich am distalen Tubulus wirksam (3, 24).
Über Trometamol liegen bisher keine Mikropunktionsuntersuchungen vor. Nach dem Verhalten der Ausscheidungsparameter ist an eine vorwiegend distal-tubuläre Wirkung zu denken.

Da die stärkste Änderung des Harn-pH im Bereich der Sammelrohre erfolgt, dürften in diesem Nephronabschnitt auch die ausgeprägtesten pH-abhängigen Effekte der Magnesium-Bearbeitung zu lokalisieren sein.

3.50 Beeinflussung des Magnesium-Transportes durch Parathormon.

Über die akute und chronische Wirkung von Parathormon (PTH) auf den Magnesium-Haushalt bestehen widersprüchliche Vorstellungen (106). Nach DURLACH (1960) soll PTH die renale Magnesium-Exkretion beschleunigen, nach Mc INTYRE (1963), HEATON (1965) und SHELP (1966) hingegen verzögern. Dieser Effekt könnte die bei primärem Hyperparathyreoidismus wiederholt beschriebene Erhöhung des Plasma-Mg erklären. AGNA und GOLDSMITH (1958) beobachteten hingegen bei diesem Krankheitsbild eine Hypomagnesiaemie, die im Sinne gesteigerter renaler Mg-Verluste zu interpretieren ist.
Aufgrund dieser divergierenden Befunde wurde der Einfluß von Parathormon auf die renale Elektrolyt-Exkretion im Akutversuch erneut geprüft.

3.51 100 E Parathormon führten zu einer Erhöhung der Diurese um 42 % und der C Na um 47 %. Die C Mg fiel um 27 % ab. Auf das GFR hatte PTH keinen Einfluß. Das Harn-pH stieg von 5.96 auf 7.13 an.

Diskussion :

Die PTH-bedingte Zunahme von Diurese und C Na entspricht qualitativ früheren Befunden (51). Auch der Anstieg des Harn-pH, als Ausdruck erhöhter $HCO_3$ - Exkretion, deckt sich mit den Angaben des Schrifttums (96). Hingegen konnte die von DURLACH (1960) postulierte Zunahme der C Mg nicht bestätigt werden. Übereinstimmend mit McINTYRE (1963), HEATON (1965) und SHELP

(1966) ergaben auch unsere Untersuchungen eine signifikante Abnahme der C Mg.

Der Wirkungsort von Parathormon ist nach Mikropunktionsuntersuchungen von GEKLE (1967) in dem proximalen Tubulus zu suchen. Darüber hinaus sind aufgrund des Anstiegs von Harn-pH und Kalium-Ausscheidung zusätzliche, distal-tubuläre Effekte zu fordern.

Der Mechanismus der verzögerten Mg-Exkretion dürfte am ehesten unspezifisch durch die Harnalkalisierung - analog zu den Untersuchungen nach Gabe von Trometamol, Amilorid und Acetazolamid - ausgelöst sein.

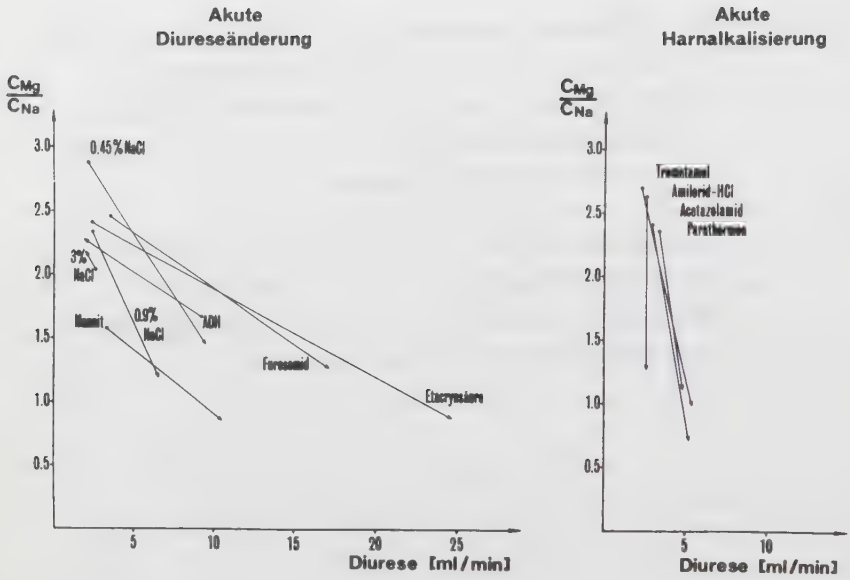


Abb. 7 : Verhalten des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten bei akuter Diureseänderung (a.) sowie akuter Harnalkalisierung (b.).
Eine Diuresesteigerung führt zur Abnahme des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten, Diureserückgang hingegen zum Anstieg des Quotienten.
Die ausgeprägtesten Abnahmen finden sich bei gleichzeitiger Harnalkalisierung.

4.0 Zusammenfassend haben die klinisch-experimentellen Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen geführt:

4.10 Hemmung der proximal-tubulären Flüssigkeitsreabsorption durch Mannit oder 0.9%iger NaCl bewirkt eine Zunahme der C Mg bei prozentual stärkerem Anstieg der C Na.

4.20 Blockierung der Henle'schen Schleife durch Furosemid und Etacrynsäure hat eine hochsignifikante Zunahme der C Mg bei stärkerem Anstieg der C Na zur Folge.

Diese Befunde weisen auf die Existenz eines gemeinsamen Transportsystems von Magnesium und Natrium im Bereich des proximalen Tubulus und der Henle'schen Schleife hin.

4.30 Hemmung der Flüssigkeitsreabsorption im distalen Tubulus und Sammelrohr (Wasserdiurese) bewirkt eine Zunahme der C Na bei signifikantem Rückgang der C Mg.

Gesteigerte Flüssigkeitsreabsorption in diesem Nephronabschnitt (Antidiurese) hat eine ausgeprägte Abnahme der C Na bei geringerem Rückgang der C Mg zur Folge.

Die bei Antidiurese und Wasserdiurese festgestellten Divergenzen zwischen Magnesium- und Natrium-Exkretion weisen darauf hin, daß im distalen Tubulus die Bearbeitung beider Kationen durch unabhängige Transportsysteme erfolgt. Die relativ erhöhte Magnesium-Exkretion bei Antidiurese ist mit einer Magnesium-Sekretion vereinbar.

4.40 Die intravenöse Verabfolgung von Mg-Thiosulfat bzw. Ca-gluco-lactobionat hat einen prozentual gleichsinnigen Anstieg von Magnesium- und Calcium-Ausscheidung zur Folge. Die Natrium-Clearance weist demgegenüber einen eindeutig geringeren Zuwachs auf.

Die Befunde sprechen für die Beeinflussung eines im distalen Tubulus bzw. Sammelrohre gelegenen Transportsystems, das sówohl Magnesium als auch Calcium bearbeitet.

4.50 Eine induzierte Verschiebung des Harn-pH in den alkalischen Bereich durch Trometamol, Acetazolamid bzw. Amilorid-HCl hat - trotz ausgeprägter Natriurese - einen Rückgang der C Mg zur Folge.

Die gesteigerte Mg-Reabsorption bzw. unterdrückte Mg-Sekretion wird in den distalen Tubulus lokalisiert, da in diesem Nephronabschnitt die ausgeprägteste Alkalisierung erfolgt.

4.60 Die akute Wirkung von intravenös verabfolgten Parathormon ist neben ausgeprägter Zunahme von Diurese und Natrium-Clearance durch eine verminderte C Mg gekennzeichnet.

Da zugleich die Wasserstoffionen-Sekretion abnimmt, liegt eine pH-abhängige Beeinflussung der Magnesium-Reabsorption bzw. -Sekretion nahe.

## 5.0 Klinik des renalen Magnesium-Transportes

### 5.10 Magnesium-Bearbeitung bei Hypertonie

Patienten mit arterieller Hypertonie weisen - unabhängig von der Hochdruckgenese - nach Glucose- bzw. NaCl-Beladung eine gesteigerte Natrium-Exkretion auf (19, 20, 32, 91, 119). Sie wird von verschiedenen Autoren (80, 91) auf eine primäre Störung des Natrium-Haushaltes zurückgeführt. Im Hinblick auf eine derartige spezifische Beeinträchtigung der tubulo-zellulären Natrium-Bearbeitung erschien das Funktionsmuster weiterer Elektrolyte von Interesse. Aus diesem Grunde erfolgten Untersuchungen zur renalen Magnesium-Bearbeitung, die unseres Wissens bei arterieller Hypertonie bislang nicht systematisch geprüft wurde.

### 5.11 Patientengut :

Die Untersuchungen stützten sich auf insgesamt 47 Hypertoniker (30 Frauen ; 17 Männer).
Aufgrund klinischer Diagnostik wurde in 15 Fällen ein essentieller, nicht-renalisierter Hochdruck angenommen. Das Alter dieser Patienten betrug 48, 9 $\pm$ 12, 3 Jahre. Der arterielle Mitteldruck, errechnet aus der Summe von diastolischem Blutdruck und einem Drittel der Blutdruckamplitude, lag bei 134, 2 $\pm$ 20, 8 mm Hg.

In 26 Fällen hatte der essentielle Hochdruck bereits zur Renalisierung geführt, d.h. C PAH oder C In unterschritten 475 ml/min bzw. 80 ml/min. In dieser Gruppe lag das Alter der Patienten bei 56, 5 $\pm$ 13, 5 Jahren. Der arterielle Mitteldruck belief sich auf 133. 0 $\pm$ 19. 3 mm Hg.

6 Kranke zeigten eine durch Reninbestimmung [+] und Nierenangiographie gesicherte reno-vaskuläre Hypertonie. Das Alter dieser Patienten betrug 50.2 ± 17.9 Jahre. Der arterielle Mitteldruck lag bei 142.7 ± 10.8 mm Hg.

5.12. Methodik :

Analog zum normotonen Vergleichskollektiv erfolgten die Clearance-Untersuchungen nach Gabe von 600 ml ungesüßtem Tee sowie Infusion von 300-350 ml 0.9%iger NaCl-Lösung.

5.13 Ergebnisse :

Bei den 15 essentiellen, nicht-renalisierten Hypertonien betrug das GFR 113.9 ± 21.9 ml/min, die C PAH 578.8 ± 101,1 ml/min. Die C Mg belief sich auf 4.49 ± 1.50 ml/min, die C Na auf 2.91 ± 1.41 ml/min. Beide Clearances übertrafen somit die der Normalpersonen um 23% bzw. 46 %. Das Plasma-Magnesium zeigte mit 1.58 ± 0.22 mval/l keine Abweichung von der Norm.

Die 26 Patienten mit essentieller, renalisierter Hypertonie wiesen bei einem GFR von 89.8 ± 19.4 ml/min und einer C PAH von 387.4 ± 72.8 ml/min eine C Mg von 4.59 ± 1.41 ml/min und eine C Na von 2.79 ± 1.31 ml/min auf. Die Clearances waren gegenüber dem Kontrollkollektiv um 26 % bzw. 40 % erhöht.

---

+ Priv. Doz. Dr. H. WERNZE

| | | Alter (Jahre) | art. Mitteldruck mm Hg | GFR ml/min | C PAH ml/min | C Mg ml/min | C Na ml/min | C Mg / C Na | V ml/min | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Essentielle Hypertonie n = 15 | X | 48.9 | 134.2 | 113.9 | 578.8 | 4.49 | 2.91 | 2.07 | 4.68 | 6.34 |
| | $S_x$ | 12.3 | 20.8 | 21.9 | 101.1 | 1.50 | 1.41 | 1.39 | 3.14 | 0.74 |
| | P | | | | | < 0.10 | < 0.005 | n.s. | | |
| 2. Ess. renalisierte Hypertonie n = 26 | X | 56.5 | 133.0 | 89.8 | 387.4 | 4.59 | 2.79 | 2.06 | 3.47 | 6.25 |
| | $S_x$ | 13.5 | 19.3 | 19.4 | 72.8 | 1.41 | 1.31 | 1.14 | 2.42 | 0.88 |
| | P | | | | | < 0.01 | < 0.005 | n.s. | | |
| 3. Reno-vaskuläre Hypertonie n = 6 | X | 50.2 | 142.7 | 84.8 | 407.5 | 6.01 | 2.48 | 2.91 | 4.37 | 6.38 |
| | $S_x$ | 17.9 | 10.8 | 26.7 | 184.7 | 1.80 | 0.85 | 0.88 | 2.86 | 0.53 |
| | P | | | | | < 0.001 | n.s. | < 0.10 | | |

Tab. 5 : Ausscheidungsparameter (GFR, C PAH, C Mg, C Na, V, pH) bei essentieller, renalisierter sowie reno-vaskulärer Hypertonie
Die Signifikanzberechnung bezieht sich auf einen Vergleich mit dem normotonen Kontrollkollektiv (n = 54)

Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient zeigte in beiden Kollektiven gegenüber den Normalpersonen eine Tendenz zur Abnahme. Das Plasma-Magnesium betrug bei renalisierter Hypertonie 1.53 $\pm$ 0.23 mval/l und war damit gegenüber dem Kontrollkollektiv leicht erniedrigt.

Bei den 6 Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie wurde das GFR mit 84.8 $\pm$ 26.7 ml/min, die C PAH mit 407.5 $\pm$ 184.7 ml/min ermittelt. Die C Mg war auf 6.01 $\pm$ 1.80 ml/min erhöht und übertraf den Normalwert um 65 %. Die C Na zeigte mit 2.48 $\pm$ 0.85 ml/min einen eindeutig geringeren Anstieg ( + 25 %). Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient errechnete sich dementsprechend auf 2.91 $\pm$ 0.88 (Abb. 8). Das Plasma-Magnesium wies mit 1.50 $\pm$ 0.14 mval/l eine geringe Abnahme auf.

5.14 Diskussion:

Die Untersuchungen zeigen, daß die Hypernatriurese des Hochdruckkranken keine isolierte spezifische Elektrolyt-Störung darstellt, sondern mit einer gleichgerichteten Zunahme der Magnesium-Exkretion verbunden ist. Die Hypothese einer vorwiegenden Störung des Natrium-Haushaltes bei essentieller Hypertonie kann somit aufgrund dieser Befunde nicht gestützt werden.

THURAU und DEETJEN (1962) führen die Hypernatriurese auf eine blutdruckbedingte Steigerung der Nierenmarkdurchblutung zurück. Demgegenüber wird von EARLY u. FRIEDLER (1965), KOCH et al. (1968) sowie LOEWENSTEIN et al. (1968) der entscheidende Mechanismus in einer blutdruckbedingten Erhöhung des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens gesehen, die über eine Engstellung der Tubuli die Rückresorption erschwert. Auch unsere Befunde würden sich zwanglos mit einem derartigen unspezifischen Mechanismus erklären lassen.

**Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei essentieller, renalisierter und renovasculärer Hypertonie.**

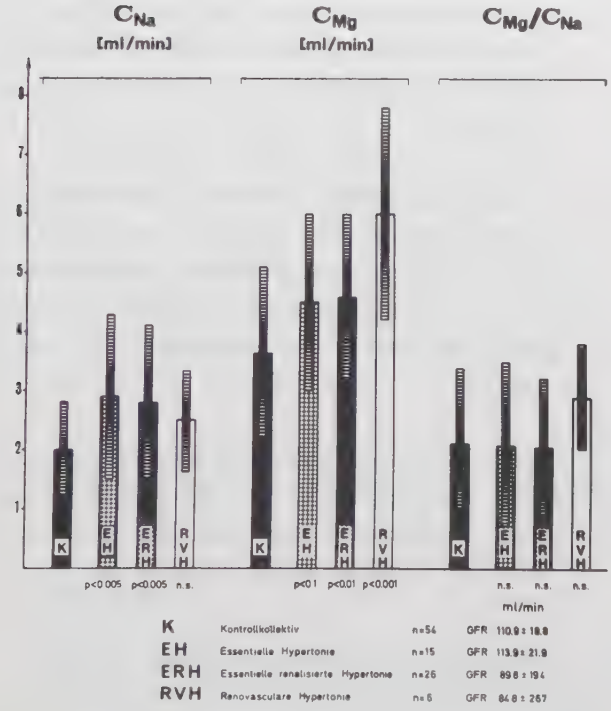


Abb. 8 : Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei essentiellem, renalisiertem und reno-vaskulärem Hochdruck. Bei essentieller Hypertonie besteht ein deutlicher Anstieg von C Na und C Mg. Der Clearancequotient ist gegenüber dem Kontrollkollektiv nicht sicher verändert. Bei reno-vaskulärer Hypertonie findet sich eine vergleichsweise stärkere Erhöhung der C Mg mit deutlichem Anstieg

Eine Sonderstellung zeigen Patienten mit reno-vaskulärer Hypertonie, bei denen die Magnesium-Exkretion gegenüber der Natrium-Ausscheidung wesentlich erhöht war. Da dieses Krankheitsbild durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gekennzeichnet ist, erscheint die Möglichkeit einer zusätzlichen hormonellen Beeinflussung der Elektrolytausscheidung gegeben.

Nach MASSRY et al (1968) führt Aldosteron bei Na-Konservierung zu einer deutlich gesteigerten Magnesium- und Kalium-Ausscheidung. Die ausgeprägte Divergenz zwischen Magnesium- und Natrium-Exkretion ließe sich somit zwanglos auf einen Aldosteroneffekt zurückführen.

Als Folge der gesteigerten Magnesium-Exkretion bestand bei essentiellem renalisiertem Hochdruck eine minimale, bei renovaskulärer Hypertonie eine deutliche Abnahme des Plasma-Magnesiumspiegels.

5.20 Magnesium-Transport bei Pyelonephritis

Das histopathologische Bild der Pyelonephritis ist nach GLOOR (1966) durch herdförmig-destruktive, interstitielle Entzündungsbezirke mit leuko-lymphoplasmazellulärer Infiltration gekennzeichnet. Funktionell bestehen im Vergleich zum normalen oder reduzierten Glomerulumfiltrat vorwiegende Störungen einzelner tubulärer Partialfunktionen, wie durch Bestimmung der 15-Minuten Phenolrot-Ausscheidung, der Phenolsulphonphthalein-Clearance, des Konzentrierungsversuchs, sowie durch Ermittlung der Rückresorption von osmotisch freiem Wasser ($T_mC\ H_2O$) nachgewiesen werden konnte (54, 83, 94 ).

In selteneren Fällen wurde bei Pyelonephritis ein Natrium- und/oder Kaliumverlustsyndrom festgestellt (35).

Ziel der nachstehenden Untersuchungen war die Frage eventueller Störungen des Magnesium-Transportes bei Pyelonephritis.

5.21 Patientengut :

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 37 Patienten im Alter von 18 - 78 Jahren (16 Frauen, 21 Männer). 24 mal (64 %) bestand ein normotones, 13 mal (36 %) ein hypertones Blutdruckverhalten. 5 Kranke zeigten eine komplizierende Nephrolithiasis, 10 Patienten hatten einen Diabetes mellitus. Die Diagnose der Pyelonephritis stützte sich auf den Nachweis peroxydase-positiver Leucocytenzylinder, entzündlicher Veränderungen im intravenösen oder retrograden Pyelogramm, eingeschränkter Phenolsulphonphthalein-Clearance, sowie bakteriologischer Harnbefunde.

5.22 Ergebnisse :

Bei den 24 normotonen Pyelonephritispatienten betrug das Glomerulumfiltrat 70.5 $\pm$ 30.5 ml/min und die C PAH 415.8 $\pm$ 143.6 ml/min. Infolge minimaler Erhöhung der C Mg auf 3.95 $\pm$ 1.59 ml/min (+ 8 %) und leichter Reduktion der C Na auf 1.80 $\pm$ 0.83 ml/min ( - 10 %) zeigte der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient mit 2.36 $\pm$ 0.99 eine Tendenz zum Anstieg (Abb. 9).

Im hypertonen Pyeolonephritiskollektiv bestand eine Einschränkung des Glomerulumfiltrates auf 57.6 $\pm$ 27.0 ml/min und der C PAH auf 314.2 $\pm$ 176.7 ml/min. Bei unveränderter C Na (2.01 $\pm$ 0.77 ml/min) war die C Mg signifikant auf 4.87 $\pm$ 2.14 ml/min (+ 33 %) erhöht. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient errechnete sich dementsprechend auf 2.51 $\pm$ 1.18.

5.23 Diskussion :

Nach den vorliegenden Untersuchungen zeigen C Mg und C Na bei normotoner Pyelonephritis gegenüber dem Kontrollkollektiv keine ausgeprägten Unterschiede. Somit sind krankheitsspezifische Störungen des renalen Magnesium-Transportes für die normotone Pyelonephritis uncharakteristisch.

Bei den hypertonen Pyelonephritispatienten bestand indes eine deutlich erhöhte C Mg, während die C Na unverändert war. Das Spektrum differiert somit eindeutig gegenüber dem der essentiellen Hypertonie, das eine Praevalenz der Natrium-Exkretion aufwies.

Als Ursache der fehlenden Hypernatriurese bei Pyelonephritispatienten mit Hochdruck kommt vornehmlich

| | | Alter (Jahre) | art. Mitteldruck mm Hg | GFR ml/min | C PAH ml/min | C Mg ml/min | C Na ml/min | $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ | V ml/min | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Pyelonephritis mit Normotonie n = 24 | X | 50.8 | 95.1 | 70.5 | 415.8 | 3.95 | 1.80 | 2.36 | 2.42 | 5.8 |
| | $S_x$ | 18.1 | 9.6 | 30.5 | 143.6 | 1.59 | 0.83 | 0.99 | 2.15 | 0.8 |
| | P | | | | | n.s. | n.s. | n.s. | | |
| 2. Pyelonephritis mit Hypertonie n = 13 | X | 62.8 | 125.5 | 57.6 | 314.2 | 4.87 | 2.01 | 2.51 | 2.84 | 6.0 |
| | $S_x$ | 12.3 | 12.8 | 27.0 | 176.7 | 2.14 | 0.77 | 1.18 | 1.74 | 0.7 |
| | P | | | | | $<0.02$ | n.s. | $<0.3$ | | |

Tab. : 6 : Ausscheidungsparameter (GFR, C PAH, C Mg, C Na, V, pH) bei normotoner und hypertoner Pyelonephritis

Die Signifikanzberechnung bezieht sich auf einen Vergleich mit dem normotonen Kontrollkollektiv (n = 54

**Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei normotoner und hypertoner Pyelonephritis.**

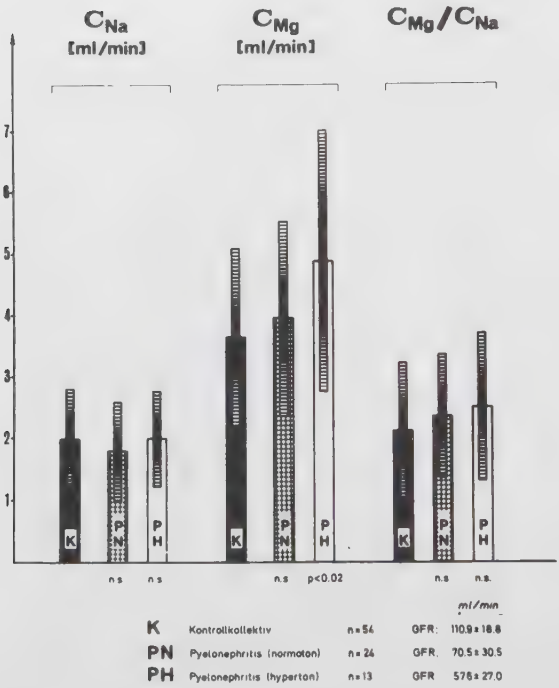


Abb. 9 : Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei normotoner und hypertoner Pyelonephritis. Normotone Pyelonephritispatienten zeigen gegenüber dem Kontrollkollektiv kein unterschiedliches Verhalten. Bei hypertoner Pyelonephritis besteht eine deutliche Erhöhung der C Mg trotz unveränderter C Na.

die starke Einschränkung des Glomerulumfiltrates in Betracht, die nach COTTIER (1959) sowie eigenen Befunden (56) einen limitierenden Faktor der blutdruckabhängigen Natrium-Ausscheidung darstellt. Möglicherweise ist bei Niereninsuffizienz die Affinität von Magnesium zum tubulären Transportsystem geringer als die von Natrium, woraus die vergleichsweise höhere Mg-Exkretion resultiert. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, daß die blutdruckbedingte Hypermagnesiurie völlig unabhängig von der Na-Reabsorption ist.

5.30 Magnesium-Transport bei Glomerulonephritis

Das pathologisch-anatomische Substrat der Glomerulonephritis wurde in jüngster Zeit von BOHLE u. Mitarb. (1969) sowie WEHNER u. Mitarb. (1969) systematisch bearbeitet und unter Berücksichtigung der klinischen Befunde neu klassifiziert. Danach ist die akute Glomerulonephritis durch eine potentiell reversible Schädigung glomerulärer Strukturen gekennzeichnet. Bei perakuter, postakuter und chronischer Glomerulonephritis besteht indes eine irreversible Schädigung der Glomeruli mit unterschiedlich starker Beteiligung des tubulären Systems.

Funktionell ist das Glomerulumfiltrat im Akutstadium meist reduziert, während der effektive Nierenplasmastrom normal bzw. erhöht gefunden wird. Die postakute und chronische Glomerulonephritis ist im Unterschied zum rasch progredienten Verlauf der perakuten Glomerulonephritis durch langsamen Rückgang von Filtrat und C PAH gekennzeichnet.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zum Ziel, eventuelle krankheitsspezifische Störungen des Magnesium-Transportes bei Glomerulonephritis zu prüfen.

5.31 Patientengut :

Insgesamt wurden 51 Glomerulonephritispatienten (11 mit akuter, 40 mit postakuter bzw. chronischer Glomerulonephritis) untersucht. Die Diagnose stützte sich auf klinische Kriterien, d.h. auf Anamnese, Harnbefund, Komplement, Antistreptolysintiter und Clearance-Untersuchungen.
Bei 22 Kranken (43 %) bestand ein normotoner, bei 7 (14%)

ein hypertoner Verlauf. Weitere 22 Patienten (43 %) zeigten eine Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag; hiervon standen 6 Kranke unter intermittierender Corticosteroid-Therapie. Patienten mit glomerulären Nierenerkrankungen anderer Genese (diabetische Glomerulosklerose, Amyloidose) wurden in die Betrachtung nicht einbezogen.

5.32 Ergebnisse :

Bei den 22 Patienten mit normotoner Glomerulonephritis betrug das Glomerulumfiltrat 74.9 $\pm$ 24.9 ml/min, die C PAH 416.9 $\pm$ 158.3 ml/min. Die C Na war gegenüber dem Kontrollkollektiv mit 1.91 $\pm$ 0.85 ml/min unverändert. Die C Mg zeigte hingegen mit 4.82 $\pm$ 2.20 ml/min eine Erhöhung um 32 %. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient errechnete sich auf 2.78 $\pm$ 1.22 .

Die 7 Kranken mit hypertoner Glomerulonephritis wiesen ein GFR von 59.0 $\pm$ 42.8 ml/min und eine C PAH von 401.3 $\pm$ 257.3 ml/min auf. Die C Na betrug 2.51 $\pm$ 1.30 ml/min, die C Mg 5.82 $\pm$ 1.49 ml/min. Der Quotient $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ war auf 2.88 $\pm$ 1.43 erhöht.

Bei den 16 Glomerulonephritispatienten mit nephrotischem Einschlag (ohne Corticosteroid-Therapie) betrug das Glomerulumfiltrat 62.4 $\pm$ 36.8 ml/min und die C PAH 471.6 $\pm$ 222.3 ml/min. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient war infolge Erhöhung der C Mg auf 4.09 $\pm$ 2.57 ml/min und Erniedrigung der C Na auf 1.14 $\pm$ 0.34 ml/min auf 3.71 $\pm$ 1.96 angestiegen.

Bei den 6 mit Corticosteroiden behandelten Glomerulonephritispatienten mit nephrotischem Einschlag betrug das

GFR 69.8 $\pm$ 29.8 ml/min und die C PAH 694.0 $\pm$ 184.3 ml/min. Die C Mg war auf 4.99 $\pm$ 2.49 ml/min erhöht; die C Na auf 1.62 $\pm$ 1.23 ml/min erniedrigt. Der Clearance-Quotient errechnete sich auf 4.18 $\pm$ 2.13.

5.33 Diskussion :

Als auffallendster Befund bestand bei den Patienten mit Glomerulonephritis eine isolierte Erhöhung der C Mg mit entsprechendem Anstieg des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten. Ursächlich konnten sowohl stärkere Antidiurese als auch ausgeprägtere Harnacidose ausgeschlossen werden. Auch von seiten der renalen Haemodynamik fand sich insofern keine Erklärungsmöglichkeit als Inulin- und PAH-Clearance in vergleichbarer Weise wie bei normotoner Pyelonephritis eingeschränkt waren.

Nach MASSRY (1968) ist chronischer Aldosteroneinfluß mit gesteigerter Mg-Exkretion verbunden. Ein ähnlicher Mechanismus wäre bei den Glomerulonephritispatienten infolge Natrium-Mangeldiät denkbar. Allerdings ergab die simultan durchgeführte Clearance von Natrium und auch von Kalium keine Evidenz für einen diätetisch induzierten Hyperaldosteronismus .

Als weitere Erklärungsmöglichkeit kommt ein Hypoparathyreoidismus in Betracht. Dieses Krankheitsbild ist durch erhöhte Ca- und Mg-Exkretion bei verminderter Phosphat-Ausscheidung gekennzeichnet. Da sich bei unseren Glomerulonephritispatienten die Phosphatclearance (60) normal verhielt, dürfte die erhöhte Mg-Exkretion nicht auf verminderter Nebenschilddrüsen-Aktivität beruhen.
Letztlich muß als Ursache der gesteigerten Magnesium-

| | | Alter (Jahre) | art. Mitteldruck mm Hg | GFR ml/min | C PAH ml/min | C Mg ml/min | C Na ml/min | C Mg / C Na | V ml/min | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Glomerulonephritis mit Normotonie n = 22 | X | 33.5 | 98.4 | 74.9 | 416.9 | 4.82 | 1.91 | 2.78 | 3.82 | 6.20 |
| | $S_x$ | 11.7 | 10.1 | 24.9 | 158.3 | 2.20 | 0.85 | 1.22 | 3.48 | 0.79 |
| | P | | | | | <0.01 | n.s. | <0.025 | | |
| 2. Glomerulonephritis mit Hypertonie n = 7 | X | 37.4 | 123.4 | 59.0 | 401.3 | 5.82 | 2.51 | 2.88 | 2.78 | 6.25 |
| | $S_x$ | 17.7 | 12.8 | 42.8 | 257.3 | 1.49 | 1.30 | 1.43 | 1.30 | 1.08 |
| | P | | | | | <0.001 | <0.20 | <0.20 | | |
| 3. Glomerulonephritis mit nephr. Einschlag n = 16 | X | 35.1 | 96.8 | 62.4 | 471.6 | 4.09 | 1.14 | 3.71 | 2.36 | 5.99 |
| | $S_x$ | 15.1 | 10.7 | 36.8 | 222.3 | 2.57 | 0.34 | 1.96 | 2.09 | 0.70 |
| | P | | | | | n.s. | <0.001 | <0.001 | | |
| 4. Glomerulonephritis mit nephr. Einschlag (Corticosteroid-beh.) n = 6 | X | 28.2 | 103.3 | 69.8 | 694.0 | 4.99 | 1.62 | 4.18 | 2.86 | 6.83 |
| | $S_x$ | 11.4 | 22.6 | 29.8 | 184.3 | 2.49 | 1.23 | 2.13 | 2.24 | 0.85 |
| | P | | | | | <0.01 | n.s. | <0.001 | | |

Tab. 7 : Ausscheidungsparameter (GFR, C PAH, C Mg, C Na, V, pH) bei normotoner und hypertoner Glomerulonephritis, sowie Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag. Patienten letzterer Gruppe, die unter Corticosteroid-Medikation standen, wurden gesondert betrachtet.

Die Signifikanzberechnung bezieht sich auf einen Vergleich mit dem normotonen Kontrollkollektiv (n = 54)

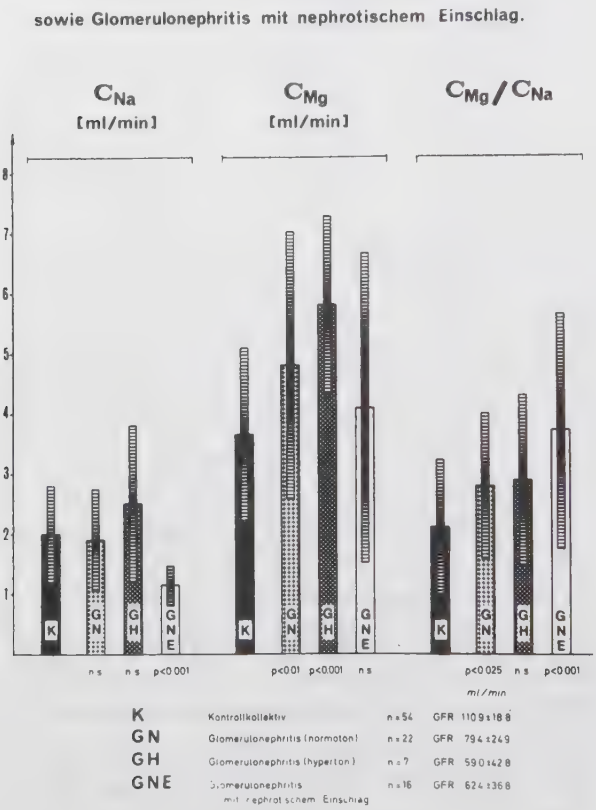


Abb. 10: Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei normotoner und hypertoner Glomerulonephritis sowie Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag. Bei normotoner Glomerulonephritis ist die C Mg trotz unveränderter C Na signifikant erhöht. Ein zusätzlicher blutdruckbedingter Anstieg der C Mg besteht bei hypertoner Glomerulonephritis. Bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag ist eine signifikante Abnahme der C Na ausgeprägt, während die C Mg eine mäßige Erhöhung zeigt.

Exkretion ein krankheitsspezifisches Phänomen angenommen werden.

Die Gruppe der hypertonen Glomerulonephritis zeigte erwartungsgemäß eine stärkere Magnesium-Exkretion, womit wiederum gezeigt wird, daß das Symptom der blutdruckabhängigen Hypermagnesiurie nicht von der Pathogenese des Grundleidens bestimmt wird.

Bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag bestand im Vergleich zum Kontrollkollektiv lediglich eine geringgradige Erhöhung der C Mg bei signifikant erniedrigter C Na. Hieraus resultierte ein deutlicher Anstieg des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten. Auffallenderweise war bei diesen Patienten das Verhältnis von C Na und C K im Sinne eines Hyperaldosteronismus verschoben. Eine Aldosteronstimulation kommt bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag sowohl durch Hypovolaemie infolge renaler und enteraler Proteinverluste als auch durch diätetisch induzierten Natrium-Mangel in Betracht. Der stark erhöhte $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient würde danach - neben dem postulierten spezifischen Einfluß durch das Grundleiden - mit zusätzlicher endogener Aldosteronstimulation seine Erklärung finden.

Für die Bedeutung des Corticosteroid-Einflusses spricht insbesondere die Elektrolytausscheidung der 6 Patienten, die wegen ihres nephrotischen Syndroms unter Prednison-Behandlung standen. In dieser Gruppe war die C Mg gegenüber den Normalpersonen um 37 % erhöht, die C Na um 18 % erniedrigt. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient war in diesem Kollektiv mit 4.18 am stärksten erhöht.

5.40 Magnesium-Transport bei chronischer Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz ist biochemisch durch dauerhafte Retention harnpflichtiger Substanzen gekennzeichnet. Funktionell besteht eine Reduktion des effektiv wirksamen Nierenparenchyms auf weniger als 20 - 30 % der Norm. Die erhaltenen Nephrone weisen eine beträchtliche Steigerung der Flüssigkeits- und Natriumexkretion auf, wodurch selbst im Endstadium der Niereninsuffizienz noch eine Homöostase des extracellulären Flüssigkeitsvolumens möglich ist.

Über die renalen Ausscheidungsbedingungen von Magnesium bei terminaler Niereninsuffizienz unterrichten bislang nur vereinzelte Publikationen (114, 118). Ihr Aussagewert wird dadurch z. T. beträchtlich geschmälert, daß die Magnesium-Analysen colorimetrisch erfolgten, daß als Meßgröße des Glomerulumfiltrates die bei Niereninsuffizienz unzuverlässige endogene Kreatininclearance herangezogen wurde, und daß die Magnesium-Proteinbindung zumeist unberücksichtigt blieb.

Die nachstehenden Untersuchungen erfolgten an Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, deren GFR in allen Fällen 20 ml/min unterschritt (57).

5.41 Patientengut :

Insgesamt wurden 45 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (22 Frauen, 23 Männer) untersucht. In 22 Krankheitsfällen bestand eine chronische Glomerulonephritis, bei 23 eine chronische Pyelonephritis.

In der Gruppe der Glomerulonephritis zeigten 17 Patienten (77 %) einen komplizierenden Hochdruck, bei 14 Kranken

(64 %) war ein nephrotischer Einschlag ausgeprägt. Das Alter betrug 39.6 $\pm$ 10.7 Jahre.

Bei den Patienten mit chronischer Pyelonephritis bestand lediglich in 6 Fällen (26 %) eine Hypertonie. 2 Patienten wiesen einen nephrotischen Einschlag auf. Das Alter lag in dieser Krankheitsgruppe bei 49.0 $\pm$ 11.8 Jahren.

5.42 Ergebnisse :

Bei den 22 Patienten mit Glomerulonephritis betrug das GFR im Mittel 7.1 $\pm$ 4.0 ml/min, die C PAH 33.0 $\pm$ 27.6 ml/min. Die C Na belief sich auf 0.94 $\pm$ 0.48 ml/min, die C Mg auf 3.19 $\pm$ 1.55 ml/min. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient war auf 3.77 $\pm$ 1.92 erhöht. $\frac{C\ Mg}{GFR}$ x 100 war gegenüber einem Normwert von 3.66 % auf 52.1 $\pm$ 27.0 % erhöht. In Einzelfällen fanden sich Spitzenwerte von 100, 105 bzw. 111 %. Die Natrium-Rejektion war auf 16.9 $\pm$ 11.1 % erhöht.

Die 23 Pyelonephritis-Patienten wiesen ein Glomerulumfiltrat von 10.0 $\pm$ 5.5 ml/min und eine C PAH von 49.1 $\pm$ 36.4 ml/min auf. Die C Na betrug 1.06 $\pm$ 0.39 ml/min und die C Mg 2.41 $\pm$ 0.83 ml/min. Der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient lag im Mittel bei 2.49 $\pm$ 1.02 (Abb. 11). $\frac{C\ Mg}{GFR}$ x 100 war auf 31.8 $\pm$ 17.4 %, die Natrium-Rejektion auf 14.9 $\pm$ 9.7 % erhöht.

Zwischen Mg- und Na-Rejektion bestand eine grob lineare Beziehung, wobei krankheitsspezifische Besonderheiten auffallend waren. So fanden sich bei Glomerulonephritis im Unterschied zur Pyelonephritis deutlich höhere Mg-Rejektionen bei vergleichbarer $\frac{C\ Na}{GFR}$ x 100 (Abb. 12).

Die Korrelation von $\frac{C\ Mg}{GFR} \times 100$ und Glomerulumfiltrat ergab eine hyperbolische Beziehung (Abb. 13).

Die Magnesium-Proteinbindung betrug bei 20 niereninsuffizienten Patienten (ohne Berücksichtigung des Grundleidens) 15.0 $\pm$ 9.0 % und war damit gegenüber einem Normwert von 25.0 $\pm$ 9.0 % eindeutig reduziert. Sie zeigte bei den Uraemiepatienten weder zur Albuminkonzentration noch zum Plasma-Magnesium eine Korrelation.

Die unter Berücksichtigung der Eiweißbindung berrechnete fraktionelle Mg-Exkretion ($\frac{C\ Mg\ diff}{G\ F\ R} \times 100$) betrug bei den 20 Patienten 49.7 $\pm$ 21.5 % (Abb. 14).

| | | Alter (Jahre) | art. Mitteldruck mm Hg | GFR ml/min | C PAH ml/min | C Mg ml/min | CNa ml/min | $\frac{CMg}{C Na}$ | V ml/min | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Terminale Niereninsuffizienz (Pyelonephritis) n = 23 | X | 49.0 | 102.3 | 10.0 | 49.1 | 2.41 | 1.06 | 2.49 | 2.12 | 6.04 |
| | $S_x$ | 11.8 | 17.6 | 5.5 | 36.4 | 0.83 | 0.39 | 1.02 | 0.98 | 0.66 |
| | P | | | | | <0.001 | <0.001 | <0.20 | | |
| 2. Terminale Niereninsuffizienz (Glomerulonephritis) n = 22 | X | 39.6 | 123.8 | 7.1 | 33.0 | 3.19 | 0.94 | 3.77 | 1.69 | 5.87 |
| | $S_x$ | 10.7 | 23.0 | 4.0 | 27.6 | 1.55 | 0.48 | 1.92 | 0.82 | 0.70 |
| | P | | | | | n.s. | <0.001 | <0.001 | | |

Tab. 8: Ausscheidungsparameter (GFR, C PAH, C Mg, C Na, V, pH) bei terminaler Pyelo- und Glomerulonephritis ( GFR 20 ml/min).

Die Signifikanzberechnung bezieht sich auf einen Vergleich mit dem normotonen Kontrollkollektiv (n = 54).

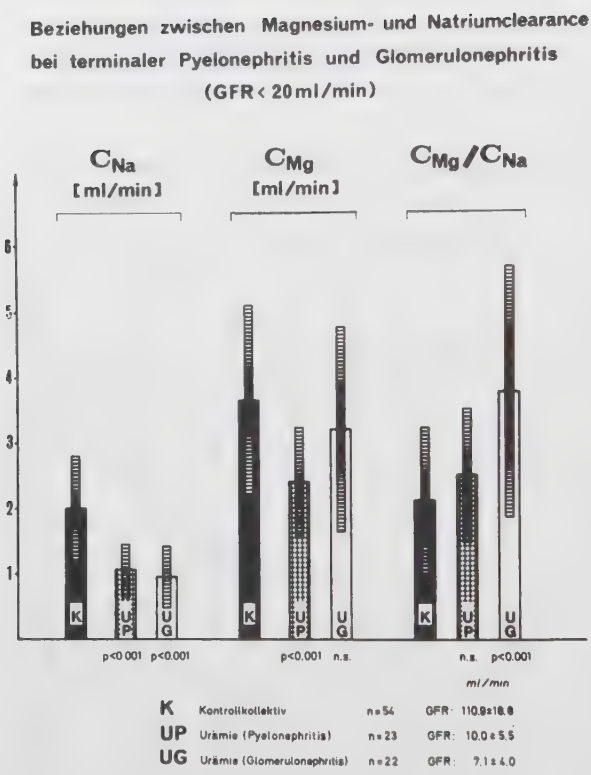


Abb. 11 : Beziehungen zwischen Magnesium- und Natriumclearance bei terminaler Pyelo- und Glomerulonephritis. (GFR < 20 ml/min). Die C Na ist in beiden Erkrankungsgruppen signifikant erniedrigt. Die C Mg zeigt ausschließlich bei Pyelonephritis eine signifikante Reduktion.

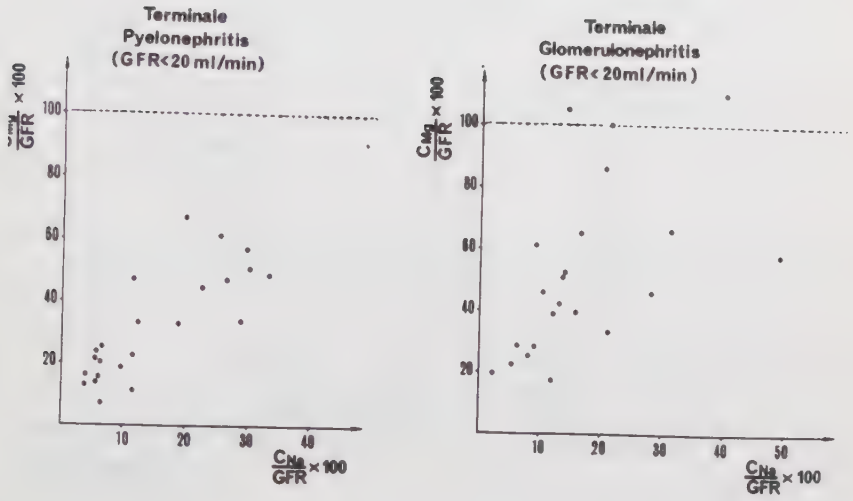


Abb. 12 : Korrelation von Mg- und Na-Rejektion bei terminaler Niereninsuffizienz. Pyelonephritispatienten (linker Teil der Abbildung) zeigen trotz vergleichbarer Na-Rejektion eine weniger starke Mg-Rejektion als Patienten mit Glomerulonephritis (rechter Teil der Abbildung).

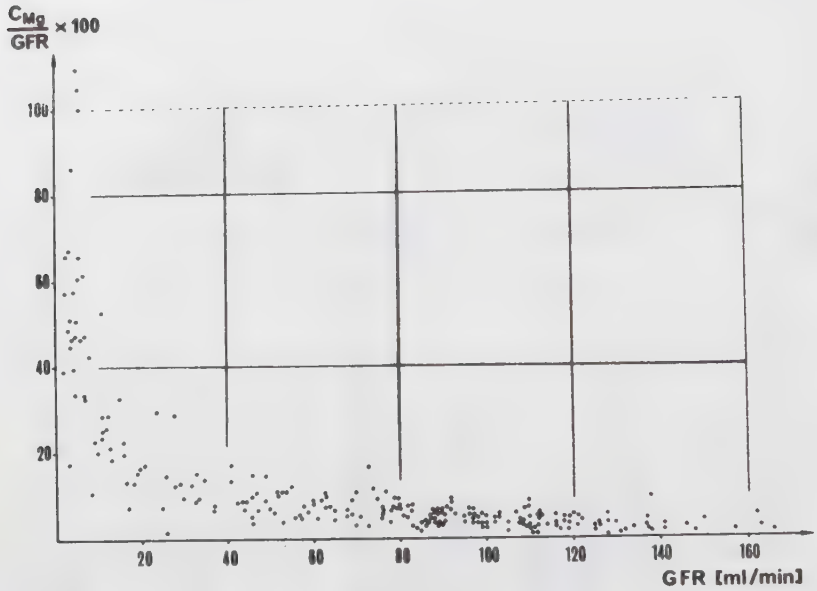


Abb. 13 : Korrelation von $\frac{C\ Mg}{GFR}$ x 100 und Glomerulumfiltrat bei nierengesunden Personen, sowie Patienten mit leichter bis extremer Niereninsuffizienz.
Zwischen beiden Funktionsgrößen besteht eine hyperbolische Beziehung.

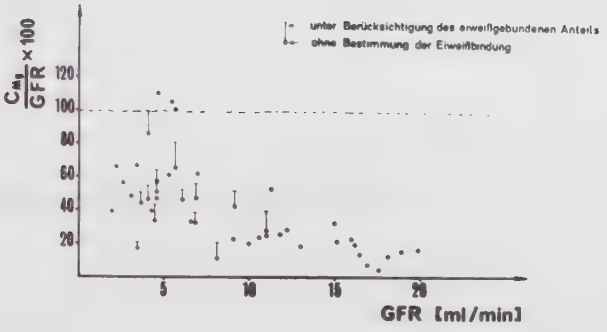


Abb. 14 : Beziehungen zwischen $\frac{C\ Mg}{GFR}$ x 100 und GFR bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min). Bei 14 Patienten wurde die fraktionelle Mg-Exkretion unter Berücksichtigung der Proteinbindung errechnet.

Das Plasma-Magnesium betrug im Kollektiv der Glomerulonephritis 2.47 $\pm$ 0.62 mval/l und der Pyelonephritis 2.02 $\pm$ 0.45 mval/l. Die Korrelation zum GFR ergab im Filtratbereich unter 20 ml/min gehäuft erhöhte Konzentrationen, ohne daß jedoch eine gesetzmäßige Beziehung ausgeprägt war. So fanden sich selbst bei extremer Filtratreduktion unter 5 ml/min neben ausgeprägten Hypermagnesiaemien (bis zu 3.6 mval/l) auch normale bis subnormale Plasma-Konzentrationen (Abb. 15).

**Beziehung zwischen Glomerulumfiltrat und Serum-Magnesiumspiegel.**

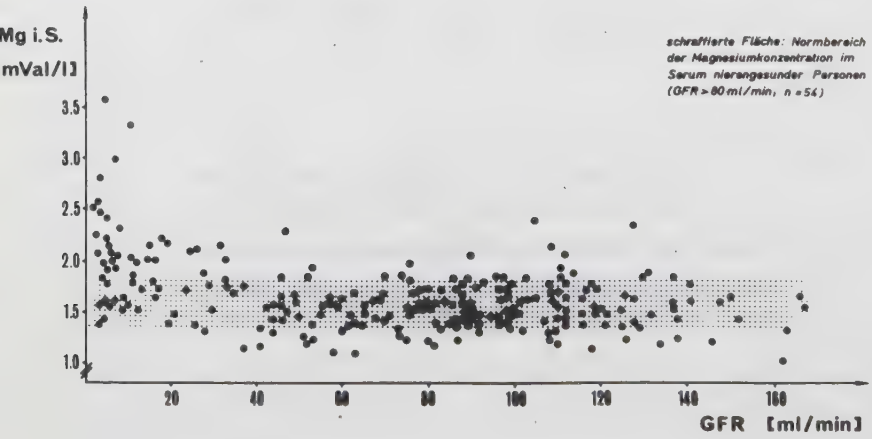


Abb. 15 : Beziehungen zwischen Serum-Magnesium und Glomerulumfiltrat. Bei starker Streuung der Einzelwerte finden sich bei Filtratwerten unter 20 ml/min gehäuft erhöhte Serum-Konzentrationen.

Die Korrelation von Plasma-Mg und C Mg wies eine grob inverse Beziehung auf. In 53 % der Fälle war trotz "normaler" oder sogar erhöhter C Mg eine Hypermagnesiaemie ausgeprägt. Krankheitsspezifische Unterschiede bestanden dabei nicht (Abb. 16).

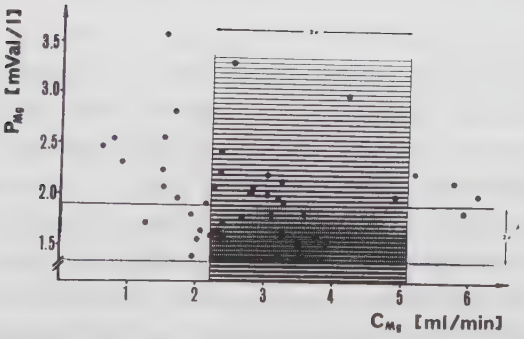


Abb. 16 : Korrelation von Plasma-Magnesium und Magnesium-Clearance bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR<20 ml/min).

5.43 Diskussion :

Analog zum nicht-azotaemischen Krankheitsstadium war auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zwischen Glomerulo- und Pyelonephritis eine unterschiedliche Elektrolyt-Exkretion auffallend. So zeigte die C Mg bei Pyelonephritis eine signifikante Reduktion, bei Glomerulonephritis lediglich eine abnehmende Tendenz. Die C Na war in beiden Kollektiven in vergleichbarer Stärke eingeschränkt.

Die Magnesium-Rejektion wies mit Filtratrückgang einen hyperbolischen Anstieg auf, wobei Patienten mit Glomerulonephritis die höchsten Rejektionswerte zeigten.

Als Ursache der stark erhöhten fraktionellen Magnesium-Ausscheidung kommen verschiedene Faktoren in Betracht. Zunächst spricht die lockere Beziehung zwischen Magnesium- und Natrium-Rejektion für die Beeinflussung eines gemeinsamen Transportsystems. Diese könnte einerseits durch osmotische Faktoren bedingt sein (90), andererseits durch das hypothetische natriuretische Hormon erfolgen (118). Letzteres soll bei Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens vermehrt gebildet werden. Gegen die alleinige Bedeutung der genannten Mechanismen spricht jedoch, daß sowohl akute Flüssigkeitsbeladung(mit 0.9%iger NaCl-Lösung)als auch Verabreichung hypertonischer Mannit-Lösung eine stärkere Natrium- als Magnesium-Exkretion zur Folge hat. Die Elektrolytausscheidung bei terminaler Niereninsuffizienz ist im Unterschied hierzu durch Prävalenz der Magnesium-Exkretion gekennzeichnet.

Als weitere Ursache der erhöhten Mg-Rejektion kommen strukturelle Defekte in Betracht, die naturgemäß bei Pyelonephritis ausgeprägter sein sollten. In unserem Krankengut bestand jedoch die höchste Magnesium-Rejektion bei Glomerulonephritis, d.h. bei Kranken mit relativ intakteren tubulären Strukturen.

Diese Befunde liefern u.E. Hinweise auf die Bedeutung sekretorischer Vorgänge bei der Magnesium-Exkretion. Unterstützt wird diese Hypothese durch 2 Glomerulonephritispatienten, deren Mg-Rejektion - trotz unberücksichtigter Proteinbindung - 100 % übertraf.

Von den Faktoren, die - analog der Niereninsuffizienz - eine prävalente Magnesium-Exkretion im Vergleich zum Natrium bewirken, ist zunächst der Einfluß erhöhter Mg-filtered-load zu diskutieren. So führt eine Magnesium-Beladung zu prompter Zunahme der Exkretion bivalenter Kationen bei wesentlich geringerem Anstieg der Natrium-Ausscheidung. Dieser Kompensationsmechanismus ist jedoch bei Niereninsuffizienz praktisch aufgehoben (100), sodaß er zur Erklärung der erhöhten Mg-Rejektion nicht herangezogen werden kann. Gegen die Bedeutung der erhöhten Mg-filtered-load sprechen zudem Einzelbeobachtungen, bei denen - trotz subnormaler Mg-Plasmakonzentration - eine gesteigerte Rejektion ausgeprägt war.

Von den hormonellen Faktoren, die eine prävalente Mg-Exkretion bewirken, sind insbesondere Corticosteroide zu erwähnen. Aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von TOUSSAINT und Mitarb. (1969), die bei terminaler Glomerulonephritis in 33 % und bei terminaler Pyelonephritis in 8 % der Fälle eine Aktivie-

rung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems festgestellt haben. Unter der Prämisse, daß die renalen Aldosteronwirkungen in dieser Krankheitsphase nicht aufgehoben sind, könnten die erhöhten Rejektionswerte, die vornehmlich Glomerulonephritispatienten betrafen, z.T. hierdurch ihre Erklärung finden.

Allerdings ist der bei Niereninsuffizienz praktisch regelmäßig auftretende Hyperparathyreoidimus mit gesteigerter Mg-Rejektion insofern schwer vereinbar, als Parathormon eine Magnesium-Konservierung bewirkt. Dieser Effekt ist jedoch nach unseren Untersuchungen offenbar ausschließlich Folge einer unspezifischen Harnalkalisierung. Da bei Uraemie jedoch die Bildung eines alkalischen Harns infolge acidotischer Stoffwechsellage unterdrückt wird, kann naturgemäß der Magnesium-retinierende Effekt von Parathormon nicht wirksam werden.

Der Plasma-Mg-Spiegel wies bei einem Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min eine Tendenz zum Anstieg auf. Er war bei Filtratwerten unter 10 ml/min in 67 % der Fälle erhöht gefunden worden.

Bemerkenswert erscheint unseres Erachtens der Befund, daß sich eine Hypermagnesiaemie selbst bei normaler oder sogar leicht erhöhter C Mg manifestieren kann. In diesen Fällen ist der erhöhte Plasmaspiegel nicht Folge renaler Ausscheidungsinsuffizienz, sondern vielmehr durch extrarenale Faktoren bedingt. Nachdem eine erhöhte diätetische oder medikamentöse Mg-Zufuhr bei unseren Patienten sicher ausgeschlossen werden kann, muß entweder eine Mg-Mobilisation aus dem Skelettsystem durch Parathormon bzw. Acidose oder eine intra-extrazelluläre Elektrolytverschiebung angenommen werden.

## 7.0 Zusammenfassung :

An 54 nieren- und kreislaufgesunden Personen, 182 Patienten mit Hypertonie (essentiell und reno-vaskulär) sowie entzündlichen Nierenerkrankungen erfolgten im Rahmen nephrologischer Diagnostik Bestimmungen von Glomerulumfiltrat (GFR), effektivem Nierenplasmastrom (RPF), Diurese (V), Harn-pH sowie Magnesium-, Natrium- und Kalium-Clearance (C Mg, C Na, C K).

Im Anschluß daran wurden gezielte Änderungen der tubulären Flüssigkeits- und Elektrolytbearbeitung durchgeführt, um Aufschlüsse über Mechanismus und Lokalisation der renalen Magnesium-Bearbeitung beim Menschen zu gewinnen.

Beim nieren- und kreislaufgesunden Organismus beträgt - unter den gewählten Versuchsbedingungen - die Magnesium-Clearance $3.65 \pm 1.44$ ml/min, die Natrium-Clearance $1.99 \pm 0.81$ ml/min und der $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotient $2.11 \pm 1.13$. Bei Antidiurese ($V < 2.5$ ml/min) und Harnacidose (Harn-pH < 5.8) kann ein erhöhter Clearance-Quotient auftreten. Oberhalb dieses Grenzbereiches ist der Quotient weitgehend konstant.

Im Rahmen der klinisch-experimentellen Untersuchungen wurden folgende Ergebnisse erarbeitet :

1. Eine akute Diuresesteigerung durch Infusion von 1500 ml 0.9%iger NaCl-Lösung oder 500 ml 15%igem Mannit bewirkt bei signifikantem Anstieg der C Na einen prozentual geringeren Zuwachs der C Mg. Bei Wasserdiurese durch Infusion von 500-700 ml 0.45%iger NaCl-Lösung zeigt die C Mg - trotz ausgeprägter Natriurese - eine abnehmende Tendenz.

Eine akute Antidiurese durch 5 E Adiuretin i. m. hat einen stärkeren Rückgang der C Na als der C Mg zur Folge.

Nach diesen Untersuchungen wird das Verhältnis von Magnesium- und Natrium-Clearance in entscheidender Weise vom Harnzeitvolumen beeinflußt, d. h. bei Antidiurese besteht eine vergleichsweise höhere Magnesium-Exkretion, bei Diuresesteigerung indes eine relativ höhere Natrium-Ausscheidung.

2. Eine Harnalkalisierung durch Trometamol (Infusion von 20 g in 300 ml 0. 9 % NaCl-Lösung), Amilorid-HCl (20 mg oral) und Acetazolamid (500 mg i. v.) bewirkt bei gesteigerter Natriurese einheitlich einen Rückgang der Magnesium-Clearance.
   In analoger Weise führt auch Parathormon (100 E) mit Anstieg des Harn-pH zu verzögerter Mg-Exkretion.

Die Resultate sprechen dafür, daß eine Harnalkalisierung verschiedenster Ursache die Magnesium-Exkretion hemmt.

Als Ort der veränderten Magnesium-Bearbeitung bei Diureseänderung und Harnalkalisierung kommen vornehmlich distale Tubulusabschnitte - einschließlich der Sammelrohre - in Betracht.

7.10 Untersuchungen zur Pathophysiologie des renalen Magnesium-Transportes bei Hochdruck und Nierenerkrankungen brachten folgende Ergebnisse :

7.11 Patienten mit essentieller Hypertonie weisen analog zur lang bekannten Hypernatriurese einen Anstieg der C Mg auf. Das gleiche Clearance-Verhalten ist auch im Stadium der Renalisierung, d.h. bei Einschränkung der C PAH unter 475 ml/min und/oder des GFR unter 80 ml/min, nachweisbar. Bei reno-vaskulärer Hypertonie kann die C Mg im Vergleich zur C Na wesentlich stärker erhöht sein.

Nach diesen Befunden stellt die Hypernatriurese der Patienten mit essentieller Hypertonie keine spezifische Störung der tubulo-zellulären Natrium-Bearbeitung dar, sondern ist von einer gleichartigen Erhöhung der Magnesium-Exkretion begleitet. Die bei reno-vaskulärer Hypertonie vergleichsweise stärkere Magnesieurie könnte auf Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruhen.

7.12 Bei aktiver Pyelonephritis sind im normotonen Krankheitsstadium Magnesium- und Natrium-Clearance gegenüber Normalpersonen weitgehend unverändert. Ein gleiches Verhalten gilt auch für die C Na im hypertonen Kollektiv, während die C Mg eindeutig erhöht ist.

Ursache dieser Divergenz ist offenbar die Erniedrigung des Glomerulumfiltrates, die die hochdruckbedingte Hypernatriurese überspielt. Die fortbestehende Hypermagnesiurie unterstreicht die Unspezifität der Hypernatriurese des Hochdruckkranken.

7.13 Das Krankheitsbild der Glomerulonephritis ist im normotonen und noch stärker im hypertonen Stadium durch vorwiegende Erhöhung der C Mg gekennzeichnet, woraus ein signifikanter Anstieg des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten resultiert. Eine wesentlich stärkere Erhöhung des Quotienten besteht bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag infolge erhöhter C Mg und signifikant erniedrigter C Na.

Als Ursache der gesteigerten Mg-Exkretion bei Glomerulonephritis ist eine krankheitsspezifische Beeinflussung zu diskutieren. Die stärkere Erhöhung des $\frac{C\ Mg}{C\ Na}$ - Quotienten bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag könnte auf zusätzlicher endogener Aldosteronstimulation beruhen.

7.14 Auch im Stadium der fortgeschrittenen globalen Niereninsuffizienz ( GFR < 20 ml/min) zeigen die Elektrolytclearances krankheitsspezifische Unterschiede. So sind bei Pyelonephritis Natrium- und Magnesium-Clearance in vergleichbarer Weise reduziert, bei Glomerulonephritis besteht hingegen eine vorwiegende Verminderung der C Na.

Das Plasma-Magnesium kann bei einem GFR unter 20 ml/min erhöhte Konzentrationen aufweisen. Im Einzelfall sind jedoch selbst bei Filtratwerten um 3 ml/min normale Spiegel nachweisbar.

Auffallenderweise kann eine Hypermagnesiaemie selbst bei normaler Magnesium-Ausscheidung auftreten. Für diese Fälle ist ein erhöhtes Magnesium-Angebot aus dem Intrazellulärraum und/oder Skelettsystem zu fordern.

Die fraktionelle Mg-Exkretion ( $\frac{C\ Mg}{GFR} \times 100$) steigt mit abnehmendem Glomerulumfiltrat hyperbolisch an. Im Einzelfall können Werte von mehr als 100 % auftreten.

Für die erhöhte Mg-Rejektion ist neben der Beeinflussung eines mit Natrium gemeinsamen Transportsystems eine Mg-Sekretion ursächlich zu diskutieren.

Meinem Lehrer, Herrn Univ.-Doz. Dr. med. A. Heidland, danke ich für die Überlassung des Themas und für die beständige Anleitung und Führung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. H. A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, bin ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank verbunden.

Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. D. Henschler, Direktor des Instituts für Toxikologie und Pharmakologie. Er ermöglichte mir die Benutzung des Atomabsorptionsspektrometers.

Herrn Dr. med. H. Hennemann danke ich für tatkräftige Mithilfe bei statistischen Fragestellungen und graphischen Darstellungen.

Mein Dank gilt weiterhin Fräulein H. Fuchs und Frau G. Maidhof für die saubere und gewissenhafte Durchführung der Clearance-Untersuchungen, sowie Herrn W. Römmelt für die fachkundige Beratung bei der Durchführung der Analysen.

8.0 Literatur


1. AGNA, J.W., R.E.GOLDSMITH : Primary hyperparathyroidism associated with hypomagnesia.
New Engl. Med. J. 258, 222 (1958)

2. ALBERT, G.G., Y. MORRITTA, L.T. ISERI : Serum magnesium and sodium levels in essential vascular hypertension.
Circulation 17, 761 (1958)

3. BAER, J.E., C.M. MUCHA, S.A. SPRITZER, and H.W. YEE : A $K^+$-sparing natriuretic pyrazinamide derivate.
Fed. Proc. 25, 197 (1966)

4. BARKER, E.S., J.K.CLARK, and J.R. ELKINGTON : Studies of the renal excretion of magnesium in man.
J. Clin. Invest. 38, 1733 (1959)

5. BAUM, P., R. CZOK : Enzymatische Bestimmung von "ionisiertem" Magnesium im Plasma.
Biochem. Z. 332, 121 (1959)

6. BECHER, E., K. HAMANN : Studien über das Verhalten des Magnesium im Organismus, insbesondere im Blut.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 173, 500 (1932)

7. BERLINER, R.W., J.H. DIRKS, and W.J. CIRKSENA : Action of diuretics in dogs studied by micropuncture.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 424 (1966)

8. BETTER, O.S., H.GONICH, L. CHAPMAN, P. VARRADY, and C.R. KLEEMAN : Effect of urea saline diuresis on renal clearance of calcium, magnesium, and inorganic phosphate in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 121, 592 (1966)

9. BOHLE, A., E. BUCHBORN, H. H. EDEL, E. RENNER und H. WEHNER : Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden.
Klin. Wschr. 47, 733 (1969)

10. BRATTON, A. C., and E. K. MARSHALL jr. : A new coupling component for sulfanilamide determination.
J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)

11. BUCHBORN, E., und S. ANASTASAKIS : Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Furosemid am distalen Nephron des Menschen.
Klin. Wschr. 42, 1127 (1964)

12. BUCKLEY, E. S., J. G. GIBSON, and T. R. BORTOLOTTI: Simplified titrimetric techniques for assay of calcium and magnesium in plasma.
J. Lab. Clin. Med. 38, 751 (1951)

13. CARE, A. D., L. M. SHERWOOD, J. T. POTTS jr., and G. D. AURBACH : Perfusion of the isolated parathyroid gland of the goat and sheep.
Nature 209, 55 (1966)

14. CHESLEY, L. C., and I. TEPPER : Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes.
J. Clin. Invest. 37, 1362 (1958)

15. CLARKSON, E. M., S. J. McDONALD, H. E. DEWARDENER, and R. WARREN : Magnesium metabolism in chronic renal failure.
Clin. Sci. 28. 107 (1965)

16. CONWAY, E.J., D. HINGERTY : The influence of adrenalectomy on muscle constituents.
Biochem. J. 40, 561 (1946)

17. COPE, C.L., and B. WOLFF : Ultrafilterable serum magnesium in hyperthyroidism.
Biochem. J. 36, 413 (1942)

18. COPELAND, B.E., and F.W. SUNDERMAN : Studies in serum electrolytes. The magnesium-binding property of the serum proteins.
J. Biol. Chem. 197, 331 (1952)

19. COTTIER, P.T.: Die Pathogenese der Hypernatriurese bei essentieller Hypertonie.
Cardiologia (Basel) 35, 410 (1959)

20. COTTIER. P.T. : Renale Haemodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung bei Hypertonie.
Helv. Med. Beta, Suppl. ad vol. 27 (Suppl. 39) (1960)

21. CZOK, G., W. KREIENBERG und D.P. MERTZ : Eine Vereinfachung der p-Aminohippursäure-Bestimmung.
Klin. Wschr. 30, 227 (1952)

22. DEETJEN, P. : Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide.
Ann. N.Y., Acad. Sci. 139, 408 (1966)

23. DEETJEN, P., W.E. BÜNTIG, K. HARDT, and R. RHODE : Diuretic effects of ethacrynic acid in the rat : A micropuncture study of the relationship of site and mode of action.
V. Symp. f. Nephrologie, Lausanne (1967)

24. DEETJEN, P., K. HARDT, S. SILBERNAGEL, and W. KUSCHINSKY : Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of amiloride-HCL (MK-870) (in Druck).

25. DEL CASTILLO, J. C., L. ENGBAEK : The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. J. Physiol. 124, 370 (1954)

26. DEMARTINI, F. F., A. M. BRISCOE, and C. ROGAN : Effect of ethacrynic acid on calcium and magnesium excretion. Proc. Exp. Biol. Med. 124, 320 (1967)

27. DIRKS, J. H., W. J. CIRKSENA, and R. W. BERLINER : Micropuncture study of the effects of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. J. Clin. Invest. 45, 1875 (1966)

28. DUARTE, C. G. : Effects of chlorothiazide and amipramizide (MK-870) on the renal excretion of calcium, phosphate, and magnesium. Metabolism 17, 420 (1968)

29. DURLACH, J., M. STOLIAROFF, J. GAUDUCHON, R. LEDUC, and T. CONG-TRIEN : Study on the relation between the parathyroids and magnesium metabolism. Ann. Endocrinol. 21, 235 (1960)

30. EARLY, L. E., and R. M. FRIEDLER : Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion. J. Clin. Invest. 44, 1857 (1965)

31. EDMONDSON, H. A., C. J. BERNE, R. R. HOMAN jr., and M. WERTMAN : Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbances in acute pancreatitis.
Amer. J. Med. 12, 34 (1952)

32. FARNSWORTH, E. B., and M. H. BARKER : Tubular reabsorption of chloride in hypertension and normal individuals.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 52, 74 (1943)

33. FLINK, E. B., F. L. STUTZMAN, H. R. ANDERSON, T. KONIG, and R. FRASER : Magnesium defiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens.
J. Lab. Clin. Med. 43, 169 (1954)

34. FRASER, R., and E. B. FLINK : Magnesium, potassium, phosphorus, and vitamin defiency as a result of prolonged use of parenteral fluids.
J. Lab. Clin. Med. 38, 809 (1951)

35. FREEDMAN, L. R. : Pyelonephritis and urinary tract infection. In : Diseases of the kidney. Ed. by M. Strauss and L. Welt; Little, Brown and Co, Boston S. 469 (1963)

36. GARNER, R. J. : Colorimetric determination of magnesium in plasma or serum by means of titan yellow.
Biochem. J. 40, 828 (1946)

37. GEKLE, D., G. ROSTOCK and G. KURTH : Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von Parathormon auf die die Flüssigkeitsreabsorption im proximalen Konvolut der Rattenniere.
V. Symp. f. Nephrologie, Lausanne 1967

38. GINN, H. E., W. O. SMITH, J. F. HAMMARSTEN, D. SNYDER : Renal tubular secretion of magnesium in dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 101, 691 (1959)

39. GITELMAN, H. J., S. KUKOLJ, and L. G. WELT : Inhibition of parathyroid gland function by hypermagnesemia.
Fed. Proc. 25, 495 (1966)

40. GLOOR, F.: Pathologische Anatomie der Pyelonephritis.
In : Losse, H., M. Kienitz (Hrsg.) : Die Pyelonephritis Stuttgart (1966)

41. GOLDBERG, M., D. K. McCURDY, E. L. FOLTZ, and L. W. BLUEMLE : Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanism. : Evidence for site of action in the loop of Henle. J. Clin. Invest. 43, 201 (1964)

42. HAENZE, S. : Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Diuretika auf die renale Magnesium- und Calciumausscheidung.
Klin. Wschr. 38, 1168 (1960)

43. HAENZE, S.: Der Magnesiumstoffwechsel.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)

44. HAENZE, S. und W. HILLER : Serum- und Erythrocyten-Magnesium bei renaler Insuffizienz.
Klin. Wschr. 41, 1055 (1963)

45. HAENZE, S., H. SEYBERTH : Untersuchungen zur Wirkung der Diuretika Furosemid, Etacrynsäure und

Triamteren auf die renale Magnesium- und Calcium-Ausscheidung.
Klin. Wschr. 45, 331 (1967)

46. HALLWACHS, O.: Klinische Untersuchungen über die Mannitol-Diurese an gesunden und postoperativen Patienten.
Klin. Wschr. 43, 546 (1965)

47. HAMBURGER, J., G. RICHET, J. CROSNIER, J.-L. FUNCK-BRENTANO : In : L ` insuffisance renale. Handbuch der Urologie Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1962 S. 200

48. HAMMARSTEN, I. F., and W. O. SMITH : Symptomatic magnesium defiency in man.
New Engl. J. Med. 256, 897 (1957)

49. HAMMARSTEN, I. F., M. ALLGOOD, and W. O. SMITH : Effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion and clearance of Mg.
J. Appl. Physiol. 10, 476 (1957)

50. HANNA, S., I. McINTYRE : The influence of aldosterone on magnesium metabolism.
Lancet II, 348 (1960)

51. HANNA, S., I. McINTYRE, M. HARRISON, R. FRASER : The syndrome of magnesium deficiency in man.
Lancet II, 172 (1960)

52. HAPPOLD, F. C., J. M. TURNER : Effects of magnesium ions on heart muscle transaminases.
Nature 179, 155 (1956)

53. HEATON, F. W. : Effects of magnesium deficiency on plasma alkaline phosphatase activity.
Nature 207, 1292 (1965)

54. HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH und G. BECK : Effektiver Nierenplasmastrom und Phenolexkretion bei Pyelonephritis und renalisierter Hypertonie.
Med. Welt 18, 1037 (1962)

55. HEIDLAND, A., R. MAIDHOF, A. RÖCKEL, K. KLÜTSCH und H. HENNEMANN : Calcium- und Magnesium-Exkretion nach hypertonischer Kochsalzgabe bei arterieller Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 176, 1969

56. HEIDLAND, A., A. RÖCKEL, R. MAIDHOF, K. KLÜTSCH und H. HENNEMANN : Renaler Magnesium-Transport bei chronischer Niereninsuffizienz.
III. Symp. in Innsbruck 1969 : Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz S. 215.
Hrsg.: P. v. Dittrich und K. F. Kopp

57. HEIDLAND, A., RÖCKEL, A., R. MAIDHOF, und H. HENNEMANN : Divergenz der renalen Natrium- und Magnesiumexkretion nach Trometamol (Trispuffer), Amilorid-HCl, Acetazolamid und Parathormon - ein Effekt der Harnalkalisierung?
Klin. Wschr. 48, 371 (1970)

58. HEILMEYER, L. : Einige neuere lebensrettende Methoden in der Inneren Medizin.
Münch. Med. Wschr. 104, 160 (1962)

59. HELLMANN, D.E., Y.W.AU.WILLIAM, and F.C. BRATTER : Evidence for a direct effect of parathyroid hormone on urinary acidification.
Amer. J. Physiol. 209, 643 (1965)

60. HENSSLER, R. : Inaugural-Disseration : Untersuchungen zur Pathophysiologie des renalen Phosphattransportes bei Hypertonie, Pyelo- und Glomerulonephritis sowie terminaler Niereninsuffizienz.
Würzburg 1970

61. HERS, H.G. : Role du magnesium et du potassium dans la reaction fructokinasique.
Biochem. Biophys. Acta 8, 424 (1952)

62. HILLS, A.G., D.W. PEARSONS, G.D. WEBSTER, O. ROSENTHAL, and H. CONOVER : Influence of the renal excretion of sodium chloride upon the renal excretion of magnesium and other ions by human subjects.
J. Clin. Endocrin. 19, 1192 (1959)

63. HOLTMEIER, H.J. : Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom. (Wandel von Krankheiten und Todesursachen)
V. Symp. f. Ernährungswissenschaften, Freiburg 1967

64. HOLZGREVE, H. : The pattern of inhibition of proximal tubular reabsorption by diuretics.
In : Nierenstoffwechsel und Transportprobleme.
Berlin-Heidelberg-New-York : Springer (1969)

65. HORTON, R., and E.G. BIGLIERI : Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium.
Clin. Endocrinology and Metabolism 22, 1187 (1962)

66. JABIR, F. K., S. D. ROBERTS, R. H. WOMERSLEY : Studies on the renal excretion of magnesium. Clin. Sci. 16, 116 (1957)

67. KAPITOLA, J., O. KÜCHEL und E. NOVAK : Magnesium im Plasma und in den Erythrocyten bei Niereninsuffizienz. Klin. Wschr. 39, 809 (1961)

68. KAPITOLA, J., O. KÜCHEL : Nebennierenrinde und Magnesiumstoffwechsel. Klin. Wschr. 42, 954 (1964)

69. KELLY, H. G., H. C. CROSS, M. R. TURTON, and J. D. HATCHER : Renal and cardiovascular effects induced by intravenous infusion of magnesium sulfate. Canad. Med. Ass. J. 62, 866 (1960)

70. KLEEMAN, C. R., S. LING, D. BERNSTEIN, M. H. MAXWELL, and L. C. CHAPMAN : The effect of independent changes in glomerular filtration rate and sodium excretion on renal excretion of calcium and magnesium in acutely hypercalcemic dogs. J. Clin. Invest. 45, 1032 (1966)

71. KLEINER, I. S., and J. M. ORTEN : in : Biochemistry. Mosby, St. Louis (1962)

72. KOCH, K., M., H. S. AYNEDJIAN, and N. BLANK : Effect of acute hypertension on sodium reabsorption by the proximal tubule J. Clin. Invest. 47, 1696 (1968)

73. KRÜCK, F.: Morbus Addison : Chronische Nebennierenrindeninsuffizienz
Internist 5, 12 (1964)

74. LANG, K.: Eine Mikromethode zur Bestimmung kleinster Mengen Magnesium in biologischem Material.
Biochem. Z. 253, 215 (1932)

75. LAVIETES, P.H. and R.F. DINE : Serum magnesium in thyroid disease.
J. Clin. Invest, 21, 781 (1942)

76. LEMANN, J., W.F. PIERING, and E.J. LENNON : The effect of aldosterone on the renal excretion of calcium and magnesium in man.
Clin. Res. 15, 362 (1967)

77. LOEB, H.S., R.J. PIETRAS, R.M. GUNNAR, J.R. TOBIANGER : Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia.
Circulation 37, 210 (1968)

78. LOEWENSTEIN, J.L., E. BERENBAUM, R.H. MESSHANE, H. CHASIS, D.S. BALDWINI : Renal interstitial pressure during exaggerated natriuresis in essential hypertension.
J. Clin. Invest. (im Druck)

79. LOSSE, H. und W. KOENIG : Das Verhalten des Serum-Magnesium-Spiegels bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 824 (1961)

80. LOSSE, H., H. ZUMKLEY und H. WEHMEYER : Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wassergehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie.
Z. Kreisl.-Forsch. 51, 43 (1962)

81. LOSSE, H., und H. ZUMKLEY : Behandlung von Störungen des Magnesium-Stoffwechsels.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1285 (1968)

82. MADER, I. J., and L. T. ISERI : Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone like mineralocorticoid.
Amer. J. Med. 19, 976 (1955)

83. MARTIN, H. E., and M. WERTMANN : Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis.
J. Clin. Invest. 26, 217 (1947)

84. MARTIN, H. E., J. MEHL, and M. WERTMANN : Symposium on recent advances in medicine; clinical studies of magnesium metabolism.
Med. Clin. N. Amer. 36, 1157 (1952)

85. MARTIN, H. E., and R. JONES : The effect of ammonium-chloride and sodium-bicarbonate on the urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate.
Am. Heart J. 62, 206 (1961)

86. MASSRY, S. G., J. W. COBURN, L. W. CHAPMAN, and C. R. KLEEMAN : Effect of NaCl-infusion on urinary $Ca^{++}$ and $Mg^{++}$ during reduction in their filtered loads.
Amer. J. Physiol. 213, 1218 (1967)

87. MASSRY, S. G., J. W. COBURN, L. W. CHAPMAN , and C. R. KLEEMAN : The acute effect of adrenal steroids on the interrelationship between the renal excretion of sodium, calcium and magnesium.
J. Lab. Clin. Med. 70, 563 (1967)

88. MASSRY, S. G., J. W. COBURN, L. W. CHAPMAN , and C. R. KLEEMAN : The effect of long-term desoxycorticosterone acetate administration on the renal excretion of calcium and magnesium.
J. Lab. Clin. Med. 71, 212 (1968)

89. McINTYRE, L., S. BOSS, and V. A. TROUGHTON : Parathyroid hormone and magnesium homeostasis.
Nature 198, 1058 (1963)

90. MEES, E. J. D. : Role of osmotic diuresis in impairment of concentrating ability in renal disease.
Brit. Med. J. 1, 1156 (1959)

91. MERTZ, D. P. : Über den Mechanismus einer beschleunigten Natriumausscheidung während intravenöser Zufuhr stark hypertonischer Kochsalzlösungen bei Patienten mit essentieller Hypertonie. I. Glomeruläre Faktoren.
Klin. Wschr. 44, 233 (1966)

92. MILLER, T. R. H., W. W. FALCON, C. W. LLOYD : Divergence in magnesium, sodium, and potassium excretion during stimulation of endogenous aldosterone production.
J. Clin. Endocrin. 18, 1178 (1958)

93. MILNE, M. D., R. C. MUEHRCKE, and I. AIRD : Primary aldosteronism. Quart. J. Med. 26, 317 (1957)

94. MOELLER, J. und A. BEDÖ : Die Phenolsulphonphthaleinausscheidung als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr. 48, 1125 (1952)

95. NABARRO, J. D. N., A. G. SPENCER, and J. M. STOWERS : Metabolic studies in severe diabetic acidosis. Quart. J. Med. 21, 25 (1952)

96. NORDIN, B. E. C. : The effect of intravenous hyperparathyreoidism extract on urinary pH, bicarbonate, and electrolyte excretion. Clin. Sci. 19, 311 (1960)

97. OLIVER, J., M. MACDOWELL, R. WHANG, and L. G. WELT : The renal lesions of electrolyte imbalance IV. The intranephronic calcinosis of experimental magnesium depletion. J. Exp. Med. 124, 263 (1966)

98. PEARSON, D. W., G. D. WEBSTER, O. ROSENTHAL, and H. CONOVER : Influence of the renal excretion of sodium chloride upon the renal excretion of magnesium and other ions by human subjects. J. Clin. Endocrin. 19, 1192 (1959)

99. PRASAD, A. S., E. B. FLINK, H. H. ZINNEMANN : The base binding property of the serum proteins with respect to magnesium. J. Lab. Clin. Med. 54, 357 (1959)

100. RANDALL, R. E. jr., M. D. COHEN, C. C. SPRAY, and E. C. ROSSMEISL : Hypermagnesemia in renal failure. Etiology and toxic manifestations.
Ann. Int. Med. 61, 73 (1964)

101. ROBERTS, B., J. J. MURPHY, L. MILLER, and O. ROSENTHAL : The effect of parathyroid hormone upon serum levels and urinary excretion of magnesium.
Surg. Forum 5, 509 (1954)

102. ROBINSON, R., H. MURDAUGH, and E. PESCHEL : Renal excretion of magnesium and the renal factors for hypermagnesemia of renal disease.
Clin. Res. 7, 162 (1959)

103. ROE, J. H., J. H. EPSTEIN, N. P. GOLDSTEIN : Photometric method for determination of inulin in plasma and urine.
J. Biol. Chem. 178, 839 (1949)

104. SAMIY, A. H. E., J. L. BROWN, and D. I. GLOBUS : Effects of magnesium and calcium loading on renal excretion of electrolytes in dogs.
Amer. J. Physiol. 198, 595 (1960)

105. SARTORIUS, O. W., J. C. ROEMMELT, and R. PITTS : Renal compensations in ammonium chloride acidosis.
J. Clin. Invest. 28, 423 (1949)

106. SAYNE, J. M., and J. CHAMINGS : The effect of thyreoparathyroidectomy in the goat with particular respect to clinical effects and changes in the concentrations of plasma calcium, inorganic phosphorus, and magnesium.
J. Endocrin. 29, 19 (1964)

107. SCOTT, D., A. DOBSON : Aldosterone and the metabolism of magnesium and other minerals in the sheep. Quart. J. Exp. Physiol. 50, 42 (1965)

108. SCHACHTER, D. : Fluorometric estimation of magnesium with 8-Hydroxy-5-quinolinesulfonate. J. Lab. Clin. Med. 58. 495 (1961)

109. SCHOLTAN, W. : Bestimmungsmethoden und Gesetzmäßigkeiten der Eiweißbindung von Sulfonamiden und Penicillinen. Antibiot. et Chemother. 12, 103 (1964)

110. SHELP, W. P., T. H. STEELE, H. F. DELUCA, and R. E. RIESELBACH : Influence of exogenous parathormone on urate and magnesium excretion in normal man. Clin. Res. 14, 422 (1966)

111. SHIBKO, S., G. B. PINCHOT : The effects of magnesium and polyanions on oxidative phosphorylation in bacteria 2. Arch. Biochem. 93, 140 (1961)

112. SILVERMAN, S. H., L. J. GARDNER : Ultrafiltration studies on serum magnesium. New. Engl. J. Med. 250, 938 (1954)

113. SIMONSEN, D. G. : The determination of serum magnesium by the molybdivandate method for phosphate. J. Biol. Chem. 169, 39 (1947)

114. SMITH, W. O., J. F. HAMMARSTEN : Serum magnesium in renal diseases. Arch. Int. Med. 102, 5 (1958)

115. SMITH, W. O., A. KYRIAKOPOULOS, D. C. MOCK, J. F. HAMMARSTEN : Influence of various diuretic agents on urinary excretion of magnesium in non-edematous subjects.
Clin. Res. 7, 162 (1959)

116. SMITH, W. O., J. F. HAMMARSTEN : Intracellular magnesium in delirium tremens and uremia.
Amer. J. Med. Sci. 237, 413 (1959)

117. SOFFER, L. J., C. COHN, E. B. GROSSMAN, M. JACOBS, and H. SOBOTKA : Magnesium partition studies in Graves` disease and in clinical and experimental hypothyreoidism.
J. Clin. Invest. 20. 429 (1941)

118. STEELE, S. H., S. F. WEN, M. A. EVENSON, and R. E. RIESELBACH : The contribution of the chronically diseased kidney to magnesium homeostasis in man.
J. Lab. and Clin. Med. 71, 455 (1968)

119. STUMPE, K. O., B. OCHWADT : Über die beschleunigte Natriurese und Diurese bei chronischem Hochdruck nach hypertoner NaCl-Beladung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 173 (1969)

120. SUTER, C., W. O. KLINGMAN : Neurologic manifestations of magnesium depletion states.
Neurolgy 5, 691 (1955)

121. SUZUKI, F., K. KLÜTSCH und A. HEIDLAND : Stop-flow-Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Furosemid.
Klin. Wschr. 12, 569 (1964)

122. SYLLM-RAPOPORT : in : Dtsch. Gesundheitswesen 12, 747 (1957)

123. THURAU, K. und P. DEETJEN : Die Diurese bei arterieller Drucksteigerung. Bedeutung der Haemodynamik des Nierenmarkes für die Harnkonzentrierung. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 274, 567 (1962)

124. THURAU, K. und J. SCHNERMANN : Die Natrium-Konzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. Klin. Wschr. 43, 8, 410 (1965)

125. THURNHER, H. und E. KRESSBACH : Contribution to the clinical aspects and treatment of magnesium sulfate poisoning. Wien. Klin. Wschr. 73, 356 (1961)

126. TOUSSAINT, C., A. VERNIORY, M. CREMER, P. VEREERSTRAETEN, P. KINNAERT, and J. van GEERTRUYDEN : Blood renin level in terminal Brights' disease treated by haemodialysis and by renal allotransplantation. In : Proceedings of the european dialysis and transplant association. Vol. V. S. 186 (1968)

127. ULLRICH, K.J. : Niere
In : Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Hrsg. von W.D. Keidel S. 233
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967

128. VITALE, J.J., M. NAKAMURA, D. M. HEGSTED : The effect of magnesium defiency on oxidative phsphorylation. J. Biol. Chem. 228, 573 (1957)

129. VOSTAL, J., C. KÜCHEL und V. PACOVSKY : Tubuläre Sekretion von Magnesium beim Menschen.
Klin. Wschr. 41, 537 (1963)

130. WACKER, W. E. C., and B. L. VALLEE : A study of magnesium metabolism in acute renal failure employing a multiple channel flame spectrometer.
New Engl. J. Med. 257, 1254 (1957)

131. WACKER, W. E. C., Ch. IIDA, K. FUWA : Accuracy of determinations of serum magnesium by flame emission and atomic absorption spectrometry.
Nature 202, 659 (1964)

132. WALSER, M., H. B. ROBINSON, and J. DUCKELT jr. : The hypercalcemia of adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest. 42, 456 (1963)

133. WALSER, M.: Calcium clearance as a function of sodium clearance in dogs.
Amer. J. Physiol. 200, 1099 (1961)

134. WATCHORN, E., and R. A. McCANCE : Inorganic constituents of cerebro spinal fluid; ultrafiltration of calcium and magnesium from human sera.
Biochem. J. 26, 54 (1932)

135. WEHNER, H., E. RENNER, H. H. EDEL, E. BUCHBORN und A. BOHLE : Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden.
Klin. Wschr. 47, 742 (1969)

136. WEIL, P., and D. STATE : The effect of the removal of major endocrine glands on the serum level of magnesium in dogs.
Surg. Gynec. Obstet. 107, 483 (1958)

137. WEINSTEIN, S. W. : Micropuncture studies of the effect of acetazolamide on nephron function in the rat.
Amer. J. Physiol. 214, 222 (1968)

138. WHANG, R., and L. G. WELT : Observations on experimental magnesium depletion.
J. Clin. Invest. 42, 305 (1963)

139. WIKTOR, Z., A. KURBIEL, K. KAZIMIERZ und L. DEC : Magnesiumtransport in den Nierentubuli.
Ber. Ges. Inn. Med. 5, 278 (1967)

140. WILEY, F. H., L. L. WILEY, and D. S. WALLER : The effect of ingestion of sodium, potassium, ammonium chloride and sodium bicarbonate on the metabolism of inorganic salts and water.
J. Biol. Chem. 101, 73 (1933)

141. WILSON, J. A., and F. K. GUTHE : Temperature-pressure studies on magnesium-activated adenosine triphosphatase from sceletal muscle.
Arch. Biochem. Biophys. 95, 375 (1961)

# LEBENSLAUF

Am 27.9.1943 wurde ich in Mudau/Baden-Württemberg als Sohn des Glasermeisters Albin Röckel und seiner Ehefrau Klara, geb. Hauk geboren.
Im Herbst 1949 trat ich in die dortige Volksschule ein, die ich bis zur 5. Klasse besuchte. Im Anschluß daran besuchte ich das Burghardt-Gymnasium in Buchen, an dem ich 1964 die Reifeprüfung ablegte.
Vom April 1964 bis September 1965 leistete ich meinen Pflichtwehrdienst ab.
Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Universität Würzburg mein Medizinstudium.
Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1966 und die Ärztliche Vorprüfung im April 1968 ab.
Das medizinische Staatsexamen beendete ich Ende Juli 1971.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Arnold Röckel

Schnelldruck - Böhler, 87 Würzburg, Wirsbergstraße 10